



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych
(ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.8.2019

Data ukończenia: 17.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DMFS	ang. Distant Metastasis-Free Survival – przeżycie wolne od przerzutów odległych
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo

PO	poziom odpłatności
PRS	Przeżycie po nawrocie choroby (ang. post-recurrence survival,)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RFS	ang. Relapse free survival – przeżycie wolne od nawrotu choroby
RNA	Kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.1.6. Ocena Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3. Komentarz Agencji	51
5. Ocena analizy ekonomicznej	55
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	55
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	58
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	61
5.2.2. Wyniki analizy progowej	62
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	62
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	66
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	67
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	69
5.4. Komentarz Agencji	69
6. Ocena analizy wpływu na budżet	71
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	73
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85
11.	Kluczowe informacje i wnioski	86
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	90
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
14.	Źródła.....	92
15.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 01.03.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4269.2018.PB
PLR.4600.4270.2018.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Opdivo (niwolumab)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501,
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518,

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
 - [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [redacted]
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.03.2019 r., znak PLR.4600.4269.2018.PB oraz PLR.4600.4270.2018.BP (data wpływu do AOTMiT 01.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518,

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.04.2019 r., znak OT.4331.8.2019.PW_PK.9 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.05.2019 r. pismem z dnia 06.05.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [REDACTED], Warszawa, listopad 2018;
- Analiza kliniczna: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [REDACTED], Warszawa, listopad 2018;
- Analiza ekonomiczna: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [REDACTED], Warszawa, listopad 2018;
- Analiza wpływu na budżet: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [REDACTED], Warszawa, listopad 2018;
- Analiza racjonalizacyjna: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [REDACTED], Warszawa, listopad, 2018.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4331.8.2019.PW_PK.9: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań”, [REDACTED], Warszawa 2019

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501, Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518,
Kod ATC	L01XC17
Substancja czynna	Nivolumab
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe
Dawkowanie (w ocenianym wskazaniu)	Leczenie powinni rozpocząć i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. <i>Leczenie uzupełniające czerniaka</i> Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg m.c. nivolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy.
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w m. krośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące nivolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

Źródło: ChPL Opdivo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 30.07.2018 – w ramach terapii uzupełniającej u dorosłych pacjentów z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub chorobą przerzutową po całkowitej resekcji.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p>Leczenie uzupełniające czerniaka OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Plaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami „plaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Status leku sierocego	TAK
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Opdivo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Technologia Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10mg/ml we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD-10: C43), po radykalnej resekcji, w leczeniu uzupełniającym była wcześniej oceniana przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- 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 – **pozytywna**

Uzasadnienie: 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 trametynybem. 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 powszechnie 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. 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.

- *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 – **pozytywna***

Uzasadnienie: *Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Opdivo (niwolumab) w czerniaku skóry, w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji, jest jego skuteczność. Terapia poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka).*

Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted text]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted text]

3.1.1.6. Ocena Agencji

Analicy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. [Redacted text] W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania.

3.2. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

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

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

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

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

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

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

Obecnie stosuje się klasyfikację zaawansowania czerniaka skóry z 2010 roku według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, American Joint Committee on Cancer) / Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, Union Internationale Contre le Cancer). Różnicowanie wczesnych i rozwiniętych czerniaków z innymi chorobami skóry przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Wczesny czerniak skóry	<ul style="list-style-type: none"> • Znamię barwnikowe/ melanocytarne łagodne, znamię łączące, znamię złożone • Znamiona atypowe • Znamię błękitne (<i>blue naevus</i>) • Plama soczewnicowata (<i>lentigo simplex</i>) • Rogowacenie słoneczne barwnikowe • Powierzchnowy rak podstawnkomórkowy skóry (BCC, <i>basal cell carcinoma</i>) • Znamię Spitz • Pozaustkowa postać choroby Pageta • Tatuaż
Czerniak zaawansowany miejscowo	<ul style="list-style-type: none"> • Brodawka łojotokowa (<i>seborrhoic keratosis</i>) • Włókniak twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>) • Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>) • Rak podstawnkomórkowy barwnikowy (BCC) • Naczyniak (<i>haemangioma</i>) • Wynaczynienie żylny • Ziarniak ropotwórczy, ziarniak naczyniowy (<i>pyogenic granuloma, teleangiectatic granuloma</i>) • Barwnikowy torbielak potowy • Mięsak Kaposiego • Kłębczak • Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe • Grzybica paznokci • Krwiak podpaznokciowy lub podrogowy

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszego opracowania opisano ten, który dotyczy wskazania zawartego w zleceniu:

III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

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

Epidemiologia

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 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 10% i 8% rocznie.

Etiologia i patogenezą

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

Czynniki ryzyka są:

- obciążenie rodzinne – zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory 1. stopnia) do 70 razy (≥ 3 krewnych). Wyróżnia się rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (ang. *familial atypical mole and melanoma syndrome*; FAM-M), w którym ryzyko zachorowania wynosi blisko 100%,
- zachorowania w przeszłości:
 - a) na czerniaka (8 - krotny wzrost ryzyka),
 - b) inny nowotwór złośliwy skóry (3 - krotny wzrost ryzyka),
- znamiona melanocytowe: liczne (>50 ; przy >100 znamionach (11 krotne zwiększenie ryzyka)), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11 krotne zwiększenie ryzyka),
- xeroderma pigmentosum,
- jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3 krotne zwiększenie ryzyka),
- okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV,
- skłonność do oparzeń słonecznych,
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3 krotne zwiększenie ryzyka po ≥ 5 epizodach oparzeń),
- immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3 krotnie) ~ 60% czerniaków rozwija się w skórze niezmięnionej.

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

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

Rozpoznanie choroby

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

Cechy zmiany skórnej nasuwające podejrzenia czerniak:

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

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

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

Obraz kliniczny

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

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

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). W Europie wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów z IV stopniem zaawansowania wynosi 9-28%. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

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

Leczenie

1. Leczenie operacyjne - jest postępowaniem z wyboru. Obejmuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsję węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki). W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego spływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i najlepiej potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.
2. Leczenie czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego:
 - a) Izolowana kończynowa chemioterapia perfuzyjna w hipertonii – polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytotoksycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda wykonywana w przypadku miejscowego zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów in-transit), choć dopuszcza się również ich wycięcie.

- b) Chemioterapia z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny) prowadzi do uzyskania remisji u ~20% chorych,
- c) Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie:
 - immunoterapia ipilimumabem – jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 i zwiększające przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu,
 - niwolumab i pembrolizumab – są to monoklone przeciwciała blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora,
 - leki selektywnie blokujące BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzonej mutacji BRAF V600.
- d) Wycięcie przerzutów odległych czerniaka – rozważa się w szczególnych przypadkach.

Terapia wspomagająca

Obecnie nie ma polskich rekomendacji klinicznych dotyczących rutynowej, ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnej resekcji pierwotnych zmian nowotworowych i limfadenektomii. W pracy Rutkowski 2017 opisano, że wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w efekcie zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.

Najnowsze wytyczne kliniczne NCCN oraz NICE, z lat 2018-2019, zalecają w terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii u dorosłych zastosowanie:

- niwolumabu,
- pembrolizumabu,
- dabrafenibu w skojarzeniu trametynibem (u pacjentów z mutacją BRAF V600),
- obserwacji (zgodnie z NCCN 2019).

Rokowanie

W trakcie rozwoju choroby czerniak może naciekać coraz większe warstwy skóry oraz dawać przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty in-transit), do węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

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

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 tułowiu. 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.

W opinii prof. Rutkowskiego przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawrotu choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Zastosowanie leczenia uzupełniającego poprawia te odsetki o około 20%. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego rokowanie u pacjentów z czerniakiem w stadium III jest niekorzystne – przeżycie 5-letnie wynosi od 30% do 60%, w zależności od konfiguracji cech decydujących o stopniu zaawansowania nowotworu.

Źródło: AWA OT.4331.11.2017 Opdivo Yervoy, Szczeklik 2017, NICE 2018, NICE 2019, Rutkowski 2017, Rutkowski 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 6. Liczba nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów (≥ 18 r. ż.) (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie główne wg ICD – 10: C43 (z rozszerzeniami), na podstawie danych NFZ, pismo znak DGL.4450.113.2019, z dnia 30.04.2019 r.

Rok sprawozdawczy	mężczyźni		kobiety	
	liczba pacjentów	średni wiek	liczba pacjentów	średni wiek
2014	3 340	57,50	3 930	58,00
2015	3 427	57,58	3 922	58,56
2016	3 278	58,05	3 925	59,04
2017	3 370	58,00	3 946	57,51
2018	3 412	58,00	4 080	59,06

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania, w dniu 15 kwietnia 2019 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; https://ptok.pl/strona_glowna/);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO; <https://pto.med.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej (PTCHO; <http://ptcho.pl/>);
- Rada Naukowa Akademii Czeniaka (RNAC; <https://www.akademiaczerniaka.pl/>)

Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, 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). Zlecenie skupia się na leczeniu adjuwantowym, dlatego opisane niżej rekomendacje dotyczą jedynie terapii związanych z tym zagadnieniem. 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 uzupełniająca opcja leczenia. Być może wytyczne NICE 2015 nie wyszczególniły niwolumabu ze względu na datę publikacji tych dokumentów. Najnowsze rekomendacje ekspertów polskich (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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Rutkowski / Stanowisko ekspertów 2017 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące terapii uzupełniającej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.</p> <p>Aktualnie brak jest rekomendacji zawierających praktykę kliniczną wykorzystania terapii adjuwantowej u pacjentów po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w tym limfadenektomii. Adjuwantową radioterapię można rozważyć w przypadku określonych sytuacji. Wyniki z ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę wskaźn ków przeżycia po adjuwantowej immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego skojarzona terapia z inhibitorami BRAF i MEK. [IB]</p>

	<p>Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia IFN a-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność, zastosowanie leku powinno być zindywidualizowane [II, B].</p> <p>W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, w przypadku którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii [II, B].</p> <p>Badanie randomizowane wykazało, że pacjenci z czerniakiem w stadium IIIB, IIIC i IV po limfadenektomii, którzy otrzymywali niwolumab uzyskiwali zwiększone o 10% roczne przeżycie wolne od choroby i niższą toksyczność <u>w porównaniu do terapii ipilimumabem</u>. [IB]</p> <p>Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafen bem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo. Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II–IV.</p> <p>Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym. W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (RTH) — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy//frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji.</p> <p>Dakarbazyne to jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź — 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące) [</p> <p>Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia.</p> <p><u>Immunoterapia</u></p> <p>Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki i wykazał — w porównaniu z peptydową szczepionką gp100 w drugiej linii — znamienne zwiększenie mediany przeżycia całkowitego (różnica ok. 3,5 miesiąca) bez istotnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby. W ostatnio opublikowanych wynikach badania klinicznego, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków, niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio 6,9 wobec 2,9 miesiąca), jednak <u>najskuteczniejsza okazała się kombinacja tych leków</u> (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 11,5 miesiąca).</p> <p>Wyniki leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem były również lepsze przy obecności mutacji BRAF, jednak w całej grupie chorych poprawa przeżyć po 3 latach dla leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią niwolumabem wyniosła jedynie 6%: 58% vs. 52%.</p> <p>W świetle wyników wyżej wymienionych badań ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anti-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpocząć od przeciwciała anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii [I, A], problem terapii skojarzonej z anti-CTLA-4 wymaga dalszych badań.</p>
<p>EDF/EADO/ EORTC 2016 – Konsensus ekspertów (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p><u>Radioterapia w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych</u></p> <p>Brak jest ustalonej roli uzupełniającej (adjuwantowej) radioterapii węzłów chłonnych po wycięciu pierwotnego czerniaka. Można rozważyć adjuwantową radioterapię po limfadenektomii u pacjentów wysokiego ryzyka, aby poprawić kontrolę w obrębie regionalnych węzłów chłonnych.</p> <p>Jeśli usunięcie węzłów chłonnych nie było całkowite lub węzły z przerzutami są nieoperacyjne, radioterapia regionalnych węzłów chłonnych może być wskazana. Jednakże, korzyść z takiego leczenia nie jest udowodniona z wyjątkiem łagodzenia objawów.</p> <p><u>Terapia uzupełniająca (adjuwantowa)</u></p> <p>Nie ma wskazania do stosowania adjuwantowej, układowej chemioterapii w leczeniu czerniaka poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.</p> <p>Chorym w stadium II lub III czerniaka można zaproponować leczenie interferonem alfa w ramach terapii adjuwantowej, ponieważ terapia ta zwiększa przeżycie bez progresji, aczkolwiek jej wpływ na przeżycie całkowite nie jest jasny. Toksyczność tej terapii jest jednak znacząca.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na rejestrację ipilimumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów z III stadium czerniaka w USA i trwający proces rejestracyjny w Europie oraz na trwające badania dotyczące stosowania przeciwciała PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) oraz inhibitorów BRAF/MEK (wemurafenibu w monoterapii lub terapii dabrafen bem i trametynibem).</p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</p> <p>Pacjenci z wyciętym czerniakiem stopnia III powinni być poddani ocenie możliwości zastosowania terapii adjuwantowej interferonem [II, B].</p> <p>W ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) choroby miejscowej pegylowany interferon alfa może być rekomendowany, jeśli dany pacjent dobrze toleruje ten lek, z zastrzeżeniem, że oczekiwane są wyniki prospektywnych badań randomizowanych [II, B].</p> <p>Analizy podgrup sugerują, że pacjenci z makroskopowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i/lub owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka mogą najbardziej skorzystać z leczenia adjuwantowego interferonem. Pacjentów z czerniakiem stopnia IIB lub wyższym, należy zachęcić do udziału w badaniach klinicznych.</p>

	<p>Pooperacyjna radioterapia w leczeniu choroby miejscowej powinna być rozważana w przypadkach: niewystarczających marginesów resekcji czerniaka plamistego, w resekcji R1 czerniaka (gdy operacja nie jest wystarczająca) lub po resekcji guza o dużej masie [III, B].</p> <p>Pacjenci z przerzutami czerniaka powinni mieć badany guz pod kątem wykrycia mutacji BRAF-V600. Opcje leczenia w pierwszej i drugiej linii to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała PD-1 (pembrolizumab, niwolumab), • ipilimumab, • anty-CTLA-4 dla wszystkich pacjentów, • a inh bitory BRAF/MEK dla pacjentów z mutacją BRAF. [II, B] <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>NICE 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p><u>Leczenie czerniaka w stadium III</u></p> <p>Należy rozważyć limfadenektomię u pacjentów, u których biopsja węzłów chłonnych wykazuje m kropczakowate przerzuty.</p> <p>W stadium IIIA czerniaka nie jest rekomendowana radioterapia adjuwantowa.</p> <p>W stadium IIIB lub IIIC czerniaka nie jest rekomendowana radioterapia adjuwantowa, chyba że oszacowane zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia istotnych działań niepożądanych.</p> <p>Pacjentów z nowo zdiagnozowanymi lub progresywnymi przerzutami in-transit należy skierować do specjalistycznego zespołu multidyscyplinarnego raka skóry (SSMDT - specialist skin cancer multidisciplinary team).</p> <p>Jeśli konieczne jest leczenie paliatywne w przypadku przerzutów in-transit, należy rozważyć chirurgię paliatywną jako pierwszą możliwość, jeśli operacja jest wykonalna.</p> <p>Jeżeli zabiegi paliatywne nie są możliwe dla osób z przerzutami in-transit, należy rozważyć następujące opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia systemowa • izolowana infuzja kończyn • izolowana perfuzja kończyn • radioterapia • elektrochemioterapia zgodnie z wytycznymi postępowania interwencyjnego NICE • laser CO2 • środek stosowany miejscowo, taki jak imikwimod
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w adjuwantowej terapii u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami</p> <p>Niwolumab jest rekomendowaną terapią w ramach jako opcja leczenia adjuwantowego u dorosłych pacjentów z czerniakiem po całkowitej resekcji z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami. Niwolumab zaleca się jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement (m.in.: czerniak stopnia III lub IV zgodnie z 8 edycją AJCC).</p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) czerniaka w II i III stadium zaawansowania.</p> <p>Należy rozważyć adjuwantową radioterapię dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium czerniaka IIIB i IIIC po rozpatrzeniu ryzyka nawrotu miejscowego oraz korzyści i ryzyka związanego z radioterapią, w tym wystąpienia znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Uzupełniający interferon nie powinien być stosowany u pacjentów w stadium II i III (AJCC) poza warunkami badania klinicznego (R).</p> <p>Obecnie trwają dobrze zaprojektowane badania nad adjuwantową immunoterapią (w tym ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab).</p> <p><i>Symbolem R oznaczono 'silne' rekomendacje interwencji, które 'powinny'/'nie powinny' być zastosowane i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u zdecydowanej większości pacjentów. Symbolem R oznaczono również rekomendacje 'warunkowe', których zastosowanie powinno być 'rozważone' i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u większości pacjentów. W tym przypadku wybór interwencji będzie najprawdopodobniej różnił się w zależności od wartości i preferencji pacjenta i powinien być z nim omówiony.</i></p>

<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Wszystkim pacjentom w stadium III czerniaka zaleca się opcje terapii pooperacyjnych, w tym możliwość udziału w badaniach klinicznych i obserwację. U pacjentów po całkowitej resekcji w stadium III czerniaka, dodatkowe opcje leczenia pooperacyjnego mogą zawierać: wysokie dawki lub pegylowany interferon, biochemioterapię lub wysokie dawki ipilimumabu. Wybór terapii uzupełniającej zależy od wielu czynników, w tym preferencji pacjenta, jego wieku, chorób współistniejących oraz ryzyka nawrotu.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnego wyniku biopsji węzła wartowniczego zalecanym leczeniem podstawowym jest obserwacja ultrasonograficznej węzłów chłonnych lub całkowite usunięcie węzłów. Zaleca się również leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabu lub • pembrolizumabu lub • dabrafenibu/trametynibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji, <p>przy czym zalecenia te zakwalifikowano jako kategorii 1 w przypadkach: dabrafenibu/trametynibu i pembrolizumabu u pacjentów w stadium IIIA (AJCC siódma edycja) z przerzutami do węzłów chłonnych >1 mm i u pacjentów w stadium IIIB/C oraz dla niwolumabu u pacjentów w stadium IIIB/C choroby.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego rozpoznania przerzutów w węzłach chłonnych oprócz leczenia podstawowego (całkowite usunięcie węzła chłonnego) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie lokoregionalne: należy rozważyć radioterapię u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka m.in. pod względem lokalizacji, rozmiaru i liczby zajętych węzłów [kategoria 2B] <p>i/lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> o niwolumabu [kategoria 1] lub o pembrolizumabu [kategoria 1] lub o dabrafenibu/trametynibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 [kategoria 1] lub o obserwacji. <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego lub mikroskopowego rozpoznania przerzutów satelitarnych lub tranzytowych po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabu lub • pembrolizumabu lub • dabrafenibu/trametynibu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub • obserwacji. <p>Wytyczne wyszczególniają, iż w przypadku pacjentów z dalszymi przerzutami, ale są one miejscowo ograniczone to rekomenduje się resekcję. Następnie u pacjentów po resekcji, u których brak jest przesłanek świadczących o chorobie zaleca się terapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumabem lub • pembrolizumabem lub • ipilimumabem w wysokich dawkach, gdy wcześniej było stosowane przeciwciało anty-PD-1 lub • obserwację pacjenta. <p>W przypadku choroby resztkowej po resekcji należy rozpocząć leczenie jak w rozprzestrzenionym czerniaku, tzn. w przypadku przerzutów do mózgu należy rozważyć radioterapię lub resekcję paliatywną z/lub bez adjuwantowej radioterapii. W przypadku braku przerzutów do mózgu możliwe opcje leczenia to: terapia systemowa lub przezskórna iniekcja T-VEC lub należy rozważyć resekcję paliatywną i/lub radioterapię lub najlepszą terapię wspomagającą/paliatywną.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
-----------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) – leczenie adjuwantowe nie ma żadnych refundowanych substancji czynnych.

W leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43), w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, refundowane są następujące substancje czynne: *vinorelbinum, vincristinum, tamoxifenum, melphalanum, mitomycinum, paclitaxelum, doxorubicinum, etoposidum, fosfamidum, bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, dacarbazinum, interferonum alfa-2b*.

Interferon alfa-2b jest zarejestrowany w czerniaku złośliwym jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Obserwacja (brak leczenia, placebo)</p>	<p>W polskich wytycznych nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub immunoterapia - Rutkowski 2017).</p> <p>Chociaż obecne terapie adjuwantowe mogą znacznie poprawiać RFS, DMFS i OS, istnieją obecnie ograniczone opcje terapeutyczne z dobrym stosunkiem korzyści do ryzyka dla pacjentów z całkowicie wyciętym stadium III i IV czerniaka, co może tłumaczyć dlaczego terapia adjuwantowa, pomimo wysokiego odsetka nawrotów, nie stanowi terapii powszechnej (patrz zalecenia polskie Rutkowski 2017). 70% pacjentów nie otrzymuje terapii adjuwantowej w przypadku resekcji stadium III czerniaka (Harlan 2011, Mohr 2017). Istnieje niezaspokojone zapotrzebowanie na bardziej skuteczne i lepiej tolerowane terapie wspomagającego leczenia resekcyjnego czerniaka III/IV stopnia niż obecnie dostępny interferon.</p> <p>Dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaka opublikowano wyniki badania 3 fazy CheckMate 238. W związku z dostępnymi wynikami randomizowanego badania 3 fazy dla ipilimumabu z grupą kontrolną placebo (badanie EORTC 18071), istnieje możliwość pośredniego porównania niwolumabu z placebo. W związku z powyższym za komparator dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) chorych na czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami po całkowitej resekcji przyjęto placebo.</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym stanem refundacji w Polsce.</p> <p>Zdaniem Agencji celowe byłoby przeprowadzenia dodatkowych porównań z pembrolizumabem oraz terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem. Substancje te nie są aktualnie refundowane ze środków publicznych, jednak w przypadku terapii pembrolizumabem istnieje możliwość jego stosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), natomiast w przypadku terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem aktualnie toczy się postępowanie refundacyjne.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) pacjentów z czerniakiem (ang. melanoma; ICD-10: C43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do obserwacji (placebo).”

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.	-	
Interwencja	niwolumab (Opdivo) w leczeniu adjuwantowym w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	-	
Komparator	obserwacja (placebo; w procesie wyszukiwania badań poszukiwano badań również w porównaniu z innymi terapiami w celu przeprowadzenia ewentualnego porównania pośredniego w przypadku braku zidentyfikowania badań bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo)	-	
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence free survival, RFS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival, DMFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • poważne zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia, • poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, • zgony. 	-	Kryteria zdefiniowane prawidłowo
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna — badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne — przeglądy systematyczne i raporty HTA, • efektywność praktyczna — brak ograniczenia ze względu na typ badań.. 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, 	Brak kryterium o niewykluczaniu doniesień konferencyjnych zawierających dodatkowe dane skuteczności i bezpieczeństwa w ramach prób

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabem, • doniesienia konferencyjne. 	klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego (wnioskodawca włączył do PS abstrakt konferencyjny dla badania CheckMate 238)
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination) z datą odcięcia 25 października 2018 r. Ponieważ odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne dotyczące porównania efektywności klinicznej analizowanej interwencji z ipilimumabem w leczeniu adjuwantowym czerniaka, przeprowadzono kolejne wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie kontrolowanych badań RCT umożliwiających porównanie pośrednie niwolumabu z placebo poprzez ipilimumab. W tym celu przeszukiwano elektroniczne systemy baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) i the Cochrane Library z datą odcięcia 25 października 2018 r.

W celu identyfikacji opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III lub IV, przeszukano następujące bazy: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 25 października 2018 r. oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 opracowanie wtórne

- National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316]

oraz 2 badania RCT:

- randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu adjuwantowym czerniaka (CheckMate 238), w tym 3 publikacje:
 - Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. Doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10,
 - Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Dummer R, de Pril V, Qureshi AH, Larkin JMG, Ascierto PA; Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238); *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 9502-9502,
 - European Medicines Agency, Opdivo Variation assessment report,

- randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka (EORTC 18071), w tym 3 publikacje:
 - Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2015). Adjuvant Ipilimumab Versus Placebo after Complete Resection of High-Risk Stage Iii Melanoma (Eortc 18071): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 16(5): 522-30.
 - Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2016). Prolonged Survival in Stage Iii Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 375(19): 1845-55.
 - Coens, C., S. Suci, et al. (2017). Health-Related Quality of Life with Adjuvant Ipilimumab Versus Placebo after Complete Resection of High-Risk Stage Iii Melanoma (Eortc 18071): Secondary Outcomes of a Multinational, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 18(3): 393-403.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrókowa charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 238 (Weber 2018, Weber 2018 – abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical	Randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: bd <u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg co 2 tyg. <u>Komparator:</u> Ipilimumab 10 mg/kg co 3 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> minimum 18 mies. (mediana 19,5 mies.) dla daty odcięcia w publikacji; okres obserwacji w abstrakcie min. 24 mies.	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥15 lat czerniak stopnia IIIb/c lub IV (AJCC siódma edycja) potwierdzony histologicznie i usunięty w całości chirurgicznie, wolny od choroby po operacji i z ujemnymi marginesami w usuniętych próbkach; <ul style="list-style-type: none"> • status ECOG 0-1; • przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub usunięte przerzuty odległe; <ul style="list-style-type: none"> • całkowita regionalna limfadenektomia lub resekcja węzłów chłonnych w przeciągu 12 mies. przed procesem randomizacji. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • czerniak oka; • choroby autoimmunologiczne w wywiadzie; • przebyty nowotwór inny niż czerniak bez kompletnej remisji przez ponad 3 lata; <ul style="list-style-type: none"> • systematyczne leczenie glukokortykosteroidami; • przebyta ogólnoustrojowa terapia czerniaka. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa niwolumabu: 453	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od przerzutów (RFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • bezpieczeństwo, • RFS w zależności od ekspresji PDL-1, • jakość życia zależna od stanu zdrowia, • przeżycie wolne od odległych przerzutów.
EORTC 18071 Eggermont 2015 (CA184-029) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb Eggermont 2016	Randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Ipilimumab dożylnie w dawce 10 mg / kg co 3 tygodnie w czterech dawkach, następnie co 3 miesiące przez maksymalnie 3 lata lub do nawrotu choroby, niedopuszczalnej toksyczności,	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Pełna i odpowiednia resekcja czerniaka w stadium III z histologicznie potwierdzonym przerzutem czerniaka do węzła chłonnego; • Brak chorób; 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od przerzutów (RFS). • Liczba pacjentów z nawrotem lub zgon, • Wskaźniki RFS <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z odległym przerzutem lub zgon, przeżycie wolne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>poważnego naruszenia protokołu lub odmowy leczenia. Po pierwszych czterech dawkach (indukcji) ipilimumabu dodano dodatkową terapię (leczenie podtrzymujące)</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo co 3 tygodnie w czterech dawkach, następnie co 3 miesiące przez maksymalnie 3 lata lub do nawrotu choroby, niedopuszczalnej toksyczności, poważnego naruszenia protokołu lub odmowy leczenia. Po pierwszych czterech dawkach (indukcji) placebo dodano dodatkową terapię (leczenie podtrzymujące)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Data randomizacji do pierwszej daty nawrotu lub śmierci lub ostatniej dostępnej oceny choroby do 5 lat; mediana obserwacji 2,7 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> Współczynnik wydajności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1 Randomizacja w ciągu 12 tygodni od operacji <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie czerniaka z wyjątkiem operacji Choroby autoimmunologiczne <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa ipilimumabu: <ul style="list-style-type: none"> 475 Analiza RFS, populacja ITT 471 analiza bezpieczeństwa 459 Analiza RFS, populacja PTT Grupa placebo: <ul style="list-style-type: none"> 476 Analiza RFS, populacja ITT 474 analiza bezpieczeństwa 453 Analiza RFS, populacja PTT 	<p>od odległych przerzutów (DMFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo, <p>Średnia zmiana od wartości początkowej w ogólnym stanie zdrowia w każdym punkcie czasowym oceny</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań CheckMate 238 i EORTC 18071 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań CheckMate 238 i EORTC 18071 wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	CheckMate 238	EORTC 18071
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Wysokie	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Próba kliniczna CheckMate 238 to międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w układzie grup równoległych, oceniające stosowanie niwolumabu vs ipilimumabu. Próba kliniczna EORTC 18071 to międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w układzie grup równoległych, oceniające stosowanie ipilimumabu vs placebo.

Populację w badaniach stanowili chorzy z czerniakiem stopnia III lub IV po zabiegu chirurgicznym i limfadenektomii. Do badania CheckMate 238 włączono chorych w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB, IIIC lub IV, natomiast do badania EORTC 18071 – chorych w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIA, IIIB lub IIIC. W badaniu CheckMate 238 chorzy byli randomizowani do grup niwolumabu w dawce 3mg/kg co 2 tygodnie (N=453) i ipilimumabu w dawce 10 mg/kg co 3 tyg. 4 razy, a następnie co 12 tyg. od 24 tygodnia (N=453). W badaniu EORTC 18071 chorych randomizowano do grup ipilimumabu w dawce 10 mg/kg co 3 tyg. 4 razy, a następnie co 12 tyg. od 24 tygodnia (N=475) i placebo (N=476). Minimalny okres obserwacji w badaniu CheckMate 238 wynosił 24 miesiące (data odcięcia 19 grudnia 2017 r., publikacja Weber 2018 oraz raport Europejskiej Agencji Leków dotyczący pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, EMA 2018), jednak wyniki części

punktów końcowych ocenianych w badaniu dostępne są jedynie dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy (data odcięcia 15 maja 2017 r., publikacja Weber 2017). Terapie stosowane były przez okres do 1 roku (lub do nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności/wycofania zgody). W badaniu EORTC 18071 terapie stosowane były przez okres do 3 lat. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,74 roku w publikacji Eggermont 2015 oraz 5,3 roku w publikacji Eggermont 2016. Analiza skuteczności klinicznej w badaniach została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Skuteczność w badaniach oceniano w populacji wszystkich chorych randomizowanych, natomiast bezpieczeństwo – u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (z analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 238 wykluczono 1 chorego z grupy niwolumabu z powodu wycofania zgody; w badaniu EORTC 18071 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u 471/475 chorych w grupie ipilimumabu i 474/476 chorych w grupie placebo).

Ocenę jakości dla opracowania wtórnego NICE 2018 wnioskodawca przeprowadził za pomocą skali AMSTAR 2, zgodnie z poniższą tabelą

Tabela 12. Ocena jakości opracowania NICE 2018 wg skali AMSTAR 2 (źródło: AK wnioskodawcy).

Lp.	Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2018
1	1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak
2	2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak
3	3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak
4	Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak
5	Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak
6	Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak
7	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Tak
8	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak
9	Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak
10	Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Tak
11	Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12	Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13	Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak
14	Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak
15	Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16	Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak
	Ogólna ocena	Wysoka

Uwaga Agencji

Opracowanie wtórne NICE 2018 to raport HTA, w którym poddano weryfikacji materiały wnioskodawcy (producenta leku). Autorzy tego raportu zaznaczyli, że z powodu ograniczeń czasowych nie zweryfikowali strategii wyszukiwania wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Zarówno dla daty odcięcia 15 maja 2017 roku jak i 19 grudnia 2017 roku w badaniu CheckMate 238 nie przedstawiono wyników dla przeżycia całkowitego (OS) chorych, pomimo iż stanowi ono punkt końcowy w badaniu. Analiza skuteczności opiera się na ocenie przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS). Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach terapii adiuwantowych wykazanie korzyści z przeżycia całkowitego jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby. Przeżycie wolne od nawrotu choroby, które stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w obu włączonych do analizy badaniach, jest wysoce predykcyjne w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem, zgodnie z wynikami metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonej w ramach opracowania Suci 2018”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu CheckMate 238 analiza OS jest z wysokim prawdopodobieństwem zakłócona, ponieważ pacjenci, którzy mieli progresję mogli rozpocząć kolejną terapię przeciwnowotworową. Ponadto pacjenci losowo przypisani do grupy niwolumabu mogli przejść do ramienia ipilimumabu (*cross-over*) (CADTH 2019). Na przykład, w punkcie odcięcia danych czerwiec 2017 r. 20% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 30% pacjentów w ramieniu ipilimumabu miało dodatkowe terapie systemowe (TGA 2018).
- W badaniu CheckMate 238 przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i może nie mieć wystarczającej mocy do wykazania efektu (CADTH 2019).
- W badaniu CheckMate 238 w 49. tygodniu dane dla HRQoL (*health-related quality of life*) były niedostępne dla znacznej części uczestników badania w obu grupach terapeutycznych (ok. 62% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 28% pacjentów w grupie ipilimumabu było analizowanych w zakresie HRQoL, a odpowiednio 53% i 23% wypełniło kwestionariusz. Jakość życia u pacjentów, którzy nie wypełnili kwestionariusza, była nieznana. Co więcej, z wyjątkiem globalnej jakości życia w EORTC QLQ-C30, nie było przedstawionych żadnych danych w zakresie podskal funkcjonalnych lub objawowych tego kwestionariusza, związku z powyższym niemożliwa była ocena zmian w obrębie tych podskal (CADTH 2019).
- W badaniu CheckMate 238 brak jest danych dla OS w analizie interim po 18 miesiącach okresu follow-up (TGA 2018).
- Niemożliwa była ocena statusu BRAF i PD-L1 w przypadku badania EORTC 18071, jako że informacja na temat statusu BRAF była zbierana tylko retrospektywnie w związku z czym nie była dobrze raportowana, a status PD-L1 nie był określony w czasie badania EORTC 18071 (NICE 2018).
- W badaniu CheckMate 238 wielokrotne porównania nie były dopasowane w obrębie analiz w podgrupach, co wiąże się z podwyższonym ryzykiem błędów typu 1 (CADTH 2019)

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W ramach analizy porównawczej ocenianych interwencji wnioskodawca wykorzystał miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. odds ratio) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Siła interwencji została przedstawiona również jako liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu efektowi terapeutycznemu lub uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt terapeutyczny w danym czasie (NNT, ang. number needed to treat), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny efekt terapeutyczny (NNH, ang. number needed to harm). Natomiast wyniki dla jakości życia uwzględniono w formie opisowej, a także w postaci wykresów z badania ze średnimi i miarami rozrzutu w kolejnych punktach czasowych badania.

Obliczenia statystyczne wnioskodawca przeprowadził z wykorzystaniem Microsoft Excel 2010. Metaanalizy zostały wygenerowane w programie RevMan wersja 5.3.5.

Porównanie pośrednie niwolumabu z placebo przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących niwolumab z placebo, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Zarówno badanie CheckMate 238 (czerniak stopnia IIIB, IIIC lub IV), jak i EORTC 18071 (czerniak stopnia IIIA, IIIB lub IIIC) nie pokrywają więc w pełni populacji wnioskowanej. Z uwagi na brak innych zidentyfikowanych badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji z placebo we wnioskowanej populacji chorych, niniejszą analizę oparto na badaniach CheckMate 238 oraz EORTC 18071. Jednakże, zgodnie z raportem Europejskiej Agencji Leków dotyczącym dopuszczenia do obrotu (EMA 2018), klasyfikacja AJCC, wg której definiowano stopień choroby, została uaktualniona i wg obowiązującej klasyfikacji w badaniu CheckMate 238 uczestniczyli także pacjenci z czerniakiem stopnia IIIA. W związku z tym wskazanie rejestracyjne dla niwolumabu obejmuje wszystkich pacjentów z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, a więc jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanym.

Do badania CheckMate 238 włączono chorych w wieku 15 lat lub więcej z czerniakiem stopnia IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) lub IV (18,7%), natomiast do badania EORTC 18071 – chorych w wieku 18 lat lub więcej z czerniakiem

stopnia IIIA (21,6%), IIIB (38,3%) lub IIIC (43,2%). Podsumowując, w badaniu CheckMate 238 objęto chorych z wyższym stopniem zaawansowania choroby. Co więcej, charakterystyka chorych włączonych do tych badań różni się istotnie statystycznie w odniesieniu do odsetka chorych ≥ 65 r.ż. (większy w badaniu CheckMate 238) i przerzutów mikroskopowych w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania (rzadsze w badaniu CheckMate 238). Również czas przyjmowania terapii ipilimumabu w obydwu włączonych do analizy badaniach był różny – w badaniu CheckMate 238 wynosił do 1 roku (lub do nawrotu choroby/nieakceptowalnej toksyczności/wycofania zgody), natomiast w badaniu EORTC 18071 terapie stosowane były przez okres do 3 lat. Heterogeniczność populacji w analizowanych badaniach powoduje, że wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością, jednakże porównanie pośrednie w oparciu o dane indywidualne chorych (dostarczone przez Wnioskodawcę na potrzeby analizy ekonomicznej), którego wyniki są zbieżne z wynikami porównania pośredniego metodą Buchera zamieszczonymi w niniejszym dokumencie, pozwala na wyrównanie czynników ryzyka w obu badaniach.

Nie zidentyfikowano badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że lek ten został dopuszczony do stosowania w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 30.07.2018 r.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem porównania pośredniego jest brak dojrzałości danych RFS w badaniu CheckMate 238, brak porównawczych danych dla OS, bezpieczeństwa czy wyników raportowanych przez pacjentów (SMC 2018).
- Oszacowanie korzyści ze stosowania niwolumabu w zakresie OS oparto na predykcyjnym dostosowaniu z wykorzystaniem surogatu RFS, co ma swoje ograniczenia. Badania, które oceniały związek RFS z OS były prowadzone przed stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jako standardowej terapii zaawansowanego czerniaka po nawrocie, stąd też HR dla OS w porównaniu z rutynową obserwacją może być pesymistyczny (SMC 2018).
- Ograniczenia porównania pośredniego uwzględniają różnice między dwoma badaniami w definicji RFS w zakresie czasu trwania i etapów choroby (SMC 2018).
- Brak jest bezpośredniego porównania niwolumabu z innym aktywnym leczeniem, np. pembrolizumabem, inhibitorami BRAF + inhibitorami MEK (CADTH 2018).
- W badaniu CheckMate 238 ipilimumab podawano do 1 roku, natomiast w badaniu EORTC 18071 do 3 lat. Spodziewany jest jednak ograniczony wpływ tej różnicy, jako że dane wskazują na podobne wyniki w zakresie RFS dla pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIB/IIIC między badaniami (NICE 2018).
- W badaniach CheckMate 238 i EORTC 18071 definicja zdarzeń niepożądanych różni się – główna różnica związana jest z oknem bezpieczeństwa po ostatniej dawce leczenia (30 dni w przypadku badania CheckMate 238 i 70 dni w przypadku badania EORTC 18071). Dodatkowo, w próbie klinicznej EORTC 18071 pacjenci otrzymywali leczenie dłużej niż w badaniu CheckMate 238 i dlatego byli obserwowani dłużej w okresie follow-up, zwiększając tym samym szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co wpłynęłoby na wynik porównania (NICE 2018).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji.

Wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące niwolumab z ipilimumabem (próba kliniczna CheckMate 238), na podstawie którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Nie odnaleziono jednak badań RCT umożliwiających bezpośrednio porównanie niwolumabu z placebo we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zakwalifikował 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie niwolumabu z placebo poprzez wspólny komparator (ipilimumab) w terapii adiuwantowej czerniaka: CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab) oraz EORTC 18071 (ipilimumab vs placebo)

W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adjuwantowym czerniaka metodą Buchera oraz wyniki porównania pośredniego w oparciu o indywidualne dane pacjentów uczestniczących w obydwu badaniach włączonych do analizy (porównanie przeprowadzono przy pomocy trzech metod: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania współczynników hazardu metodą Buchera oraz zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa). Odrębnie przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 238.

Do analizy wnioskodawcy włączono również 1 opracowanie wtórne - raport NICE 2018. W dokumencie tym przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III lub IV w populacji dorosłych chorych.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence free survival, RFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival, DMFS),
- przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),
- jakość życia.

NIV vs PLC (porównanie pośrednie) – badanie CheckMate 238 i EORTC 18071.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego. W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji (publikacja Weber 2018 oraz EMA 2018 dla badania CheckMate 238 oraz publikacja Eggermont 2016 dla badania EORTC 18071).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla NIV vs IPI, IPI vs PLC oraz NIV vs PLC (Weber 2018, EMA 2018, Eggermont 2016)

Punkt Końcowy	CheckMate 238 (Weber 2018, EMA 2018)			EORTC 18071 (Eggermont 2016)			NIV vs PLC HR/OR/RD [95% CI], p
	NIV n/N(%) %[95%CI]	IPI n/N(%) %[95%CI]	NIV vs IPI HR/OR/RD [95%CI], p	IPI n/N(%) %[95%CI]	PLC n/N(%) %[95%CI]	IPI vs PLC HR/OR/RD [95%CI], p	
RFS	171/453 (37,7)	221/453 (48,8)	HR=0,66 [0,54; 0,81], p<0,0001*	264/475 (55,6)	323/476 (67,9)	HR=1,32 [1,12; 1,56], p<0,001#	HR=0,50 [0,39; 0,65], p<0,05#
%RFS po 12 msc	70,4 [65,9;74,4]	60,0 [55,2;64,5]	OR=1,58 [1,20; 2,09], p=0,001	63,5 [59,0;67,7]	56,1 [51,5;60,5]	OR= 0,73 [0,56; 0,95], p=0,02	OR=2,16 [1,48; 3,18], p<0,05
			RD=0,10 [0,04; 0,17], p=0,001			RD=-0,07 [-0,14; - 0,01], p=0,02	RD=0,18 [0,09; 0,26], p<0,05
%RFS po 24 msc	62,6 [57,9;67,0]	50,2 [45,3;54,8]	OR=1,67 [1,28; 2,18], p=0,0001	51,5 [46,7;56,0]	43,8 [39,3;48,3]	OR=0,73 [0,56; 0,94], p=0,015	OR=2,29 [1,58; 3,32], p<0,05
			RD=0,13 [0,06; 0,19], p=0,0001			RD=-0,08 [-0,14; - 0,02], p=0,015	RD=0,21 [0,12; 0,30], p<0,05
DMFS	107/370 (28,9)	126/366 (34,4)	HR=0,76 [0,59; 0,98], p=0,034	227/475 (47,8)	279/476 (58,6)	HR=1,32 [1,09; 1,56], p=0,002#	0,58 [0,45;0,73], p<0,05

*do 19 grudnia 2017 mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby w badaniu CheckMate 238 wynosiła 30,75 miesiąca (95%CI: 30,75; nie osiągnięto) w ramieniu niwolumabu i 24,08 miesiąca (95%CI: 16,56; nie osiągnięto).

#W celu porównania niwolumabu z placebo metodą Buchera obliczono odwrotność wartości HR podanej w badaniu EORTC 18071

DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych; RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby; %RFS - odsetek przeżycia wolnego od nawrotu

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w porównaniu z placebo w zakresie **przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS)** (zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 50%; HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,65]), **odsetka RFS po 12 i 24 miesiącach** (bezwzględna redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wynosiła odpowiednio 18% i 21%; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26] i RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,30]) oraz **przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS)** (zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu o 42%; HR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,73])

NIV vs IPI (porównanie bezpośrednie) – badanie CheckMate 238

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 238 przedstawiono z podziałem na wyniki pochodzące z publikacji głównej (Weber 2017, minimalny okres obserwacji wynoszący 18 miesięcy, data odcięcia 15 maja 2017) i z publikacji Weber 2018 oraz EMA 2018 (data odcięcia 19 grudnia 2017). Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dostępne wyniki poszczególnych punktów końcowych pochodzące z najdłuższego możliwego okresu obserwacji.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla NIV vs IPI (minimalny okres obserwacji wynoszący 18 miesięcy)

Punkt Końcowy	NIV n/N(%) %[95%CI]	IPI n/N(%) %[95%CI]	NIV vs IPI HR[95%CI], p
Data odcięcia 15 maja 2017 - minimalny okres obserwacji wynoszący 18 miesięcy (Weber 2017)			
RFS*	154/453 (34,0)	206/453 (45,5)	HR=0,65 [97,56%CI: 0,51; 0,83], p<0,0001
%RFS po 12 msc	70,5 [66,1; 74,5]	60,8% [56,0; 65,2]	-
%RFS po 18 msc	66,4 [61,8; 70,6]	52,7 [47,8; 57,4]	-
DMFS**	93/369 (25,2)	115/366 (31,4)	HR=0,73 [95%CI: 0,55; 0,95], p<0,05
%DMFS po 12 msc	80,2 [75,6; 83,9]	73,4 [68,4; 77,7]	-
Data odcięcia 19 grudnia 2017 - minimalny okres obserwacji wynoszący 24 miesiące (Weber 2018, EMA 2018)			
RFS	171/453 (37,7) [^]	221/453 (48,8) ^{^^}	HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], p<0,0001
%RFS po 6 msc	79,6 [75,6; 83,1]	72,4 [68,0; 76,4]	-
%RFS po 12 msc	70,4 [65,9; 74,4]	60,0 [55,2; 64,5]	-
%RFS po 18 msc	65,8 [61,2; 70,0]	53,0 [48,1; 57,6]	-
%RFS po 24 msc	62,6 [57,9; 67,0]	50,2 [45,3; 54,8]	-
%RFS po 30 msc	60,4 [55,4; 65,0]	44,4 [37,6; 50,9]	-
DMFS*	107/370 (28,9)	126/366(34,4)	HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], p=0,034
DMFS po 12 msc	80,1 [75,6; 83,8]	72,7 [67,6; 77,0]	-
DMFS po 18 msc	75,2 [70,3; 79,3]	67,1 [61,8; 71,8]	-
DMFS po 24 msc	70,5 [65,4; 75,0]	63,7 [58,2; 68,6]	-

*mediana nieosiągnięta

#przeżycie wolne od przerzutów odległych oceniano u chorych ze stadium choroby III – 369 chorych w grupie niwolumabu i 366 chorych w grupie ipilimumabu

[^]Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby [95%CI]: 30,75 [30,75; nie osiągnięto]

^{^^}Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby [95%CI]: 24,08 [16,56; nie osiągnięto]

DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych; RFS - przeżycie wolne od nawrotu choroby; %RFS - odsetek przeżycia wolnego od nawrotu

W przypadku daty odcięcia 19 grudnia 2017 mediana **przeżycia wolnego od nawrotu choroby** w badaniu wynosiła 30,75 miesiąca (95%CI: 30,75; nie osiągnięto) w ramieniu niwolumabu oraz 24,08 miesiąca w ramieniu ipilimumabu (95%CI: 16,56; nie osiągnięto). Odsetek przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 6 miesiącach wynosił 79,6% i 72,4%, po 12 miesiącach - 70,4% i 60,0%, po 18 miesiącach - 65,8% i 53,0%, po 24 miesiącach – 62,6% i 50,2%, po 30 miesiącach - 60,4% i 44,4%, odpowiednio w grupie niwolumabu i ipilimumabu. W badaniu zgon lub nawrót choroby raportowano u 37,7% osób w grupie niwolumabu oraz u 48,8% w grupie ipilimumabu - stosowanie niwolumabu zmniejszyło ryzyko nawrotu choroby lub zgonu o 34% w porównaniu do ipilimumabu (HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], p<0,0001).

Przeżycie wolne od przerzutów odległych oceniano u chorych ze stadium choroby III, a mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych nie została osiągnięta (do 19 grudnia 2017). Odsetek przeżycia wolnego od przerzutów odległych po 12 miesiącach wynosił 80,1% i 72,7%, po 18 miesiącach –75,2% i 67,1%, po 24 miesiącach - 70,5% i 63,7%, odpowiednio w grupie niwolumabu i ipilimumabu. W badaniu zgon lub przerzuty odległe raportowano u 28,9% w ramieniu niwolumabu oraz u 34,4% w ramieniu ipilimumabu - stosowanie niwolumabu zmniejszyło ryzyko przerzutów odległych lub zgonu o 24% w porównaniu do ipilimumabu (HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], p=0,034).

Z uwagi na brak danych dotyczących **przeżycia całkowitego**, ten punkt końcowy nie został oceniony przez wnioskodawcę. Wnioskodawca zwrócił jednak uwagę, iż zgodnie z publikacją Succi 2018 RFS jest wysoce predykcyjny w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS.

Jakość życia w badaniu CheckMate 238 oceniono jedynie dla daty odcięcia 15 maja 2017 r (Weber 2017). Końcowe wyniki oceny jakości życia zarówno w grupie niwolumabu, jak i w grupie ipilimumabu, nie różniły się znacząco od wyników początkowych. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian dla oceny jakości życia przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 global health status (minimalna istotna klinicznie różnica 10 pkt), EQ-5D utility index (minimalna istotna klinicznie różnica 0,08 pkt) oraz EQ-5D visual analogue scale (minimalna istotna klinicznie różnica 7 pkt).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane każdego stopnia
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia
- zgony z powodu toksyczności
- ciężkie działania niepożądane
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i powodujące przerwanie leczenia

NIV vs PLC (porównanie pośrednie) – badanie CheckMate 238 i EORTC 18071.

Niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego wyniki badań niwolumab vs ipilimumab oraz ipilimumab vs placebo w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla NIV vs IPI, IPI vs PLC oraz NIV vs PLC (porównanie pośrednie)

Punkt Końcowy	CheckMate 238			EORTC 18071			NIV vs PLC OR/RD [95% CI], p
	NIV n/N(%)	IPI n/N(%)	NIV vs IPI HR/OR/RD [95%CI], p	IPI n/N(%)	PLC n/N(%)	IPI vs PLC OR/RD [95%CI], p	
AEs łącznie	438/452 (96,9)	446/453 (98,5)	OR=0,49 [0,20; 1,23], p=ns	465/741 (98,7)	432/471 (91,1)	OR=0,13 [0,06; 0,32], p<0,00001	OR=3,77 [1,10; 12,96], p<0,05
			RD=-0,02 [-0,04; 0,004], p=ns			RD=-0,08 [-0,10; -0,05], p<0,00001	
AEs łącznie stopnia 3-4	115/452 (25,4)	250/453 (55,2)	OR=0,28 [0,21; 0,37], p<0,00001	255/741 (54,1)	124/474 (26,2)	OR=0,30 [0,23; 0,39], p<0,00001	OR=0,93 [0,63; 1,38], p=ns
			RD=-0,30 [-0,36; -0,24], p<0,00001			RD=-0,28 [-0,34; -0,22], p<0,00001	
AEs łącznie powodujące przerwanie leczenia	44/452 (9,7)	193/453 (42,6)	OR=0,15 [0,10; 0,21], p<0,00001	251/471 (53,3)	22/474 (4,6)	OR=0,04 [0,03; 0,07], p<0,00001	OR=3,75 [2,14; 6,59], p<0,05
			RD= -0,33 [-0,38; -0,28], p<0,00001			RD= -0,49 [-0,54; -0,44], p<0,00001	

Wyniki zamieszczone w powyższej tabeli wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych łącznie** i **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** u pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio wartość OR 3,77 [95%CI: 1,10; 12,96] i 3,75 [95%CI: 2,14; 6,59]. Natomiast brak istotnych statystycznie między ocenianymi ramionami raportowano w zakresie częstości występowania **zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4** u chorych leczonych niwolumabem i placebo OR=0,93 [95%CI: 0,63; 1,38].

NIV vs IPI (porównanie bezpośrednie) – badanie CheckMate 238

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 238 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla NIV vs IPI (porównanie bezpośrednie)

Punkt Końcowy	NIV N=452 n(%) [95%CI]	IPI N=453 n(%) [95%CI]	NIV vs IPI OR[95%CI], p RD [95%CI]; p	
AE łącznie.	Każdego stopnia	438 (96,9)	446 (98,5)	0,49 [0,20; 1,23]; p=ns -0,02 [-0,04; 0,00]; p=ns
	Stopnia 3-4	115 (25,4)	250 (55,2)	0,28 [0,21; 0,37]; p<0,00001 -0,30 [-0,36; -0,24]; p<0,00001
SAE łącznie (każdego stopnia)	79 (17,5)	183 (40,4)	0,31 [0,23; 0,42]; p<0,00001 -0,23 [-0,29; -0,17]; p<0,00001	

AE związane z leczeniem łącznie	Każdego stopnia	385 (85,2)	434 (95,8)	0,25 [0,15; 0,43]; p<0,00001
	Stopnia 3-4	65 (14,4)	208 (45,9)	0,20 [0,14; 0,27]; p<0,00001
AE powodujące przerwanie leczenia	Każdego stopnia	44 (9,7)	193 (42,6)	0,15 [0,10; 0,21]; p<0,00001 -0,33 [-0,38; -0,28]; p<0,00001
	Stopnia 3-4	21 (4,6)	140 (30,9)	0,11 [0,07; 0,18]; p<0,00001 -0,26 [-0,31; -0,22]; p<0,00001
AE związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia	Każdego stopnia	35 (7,7)	189 (41,7)	0,12 [0,08; 0,17]; p<0,00001 -0,34 [-0,39; -0,29]; p<0,00001
	Stopnia 3-4	16 (3,5)	136 (30,0)	=0,09 [0,05; 0,15]; p<0,00001 =-0,26 [-0,31; -0,22]; p<0,00001
Zgony z powodu toksyczności		0 (0,0)	2 (0,4)	0,20 [0,01; 4,17]; p=ns -0,004 [-0,01; 0,003]; p=ns
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
Zmęczenie	każdego stopnia	156 (34,5)	149 (32,9)	1,08 [0,82; 1,42]; p=ns 0,02 [-0,05; 0,08]; p=ns
	stopnia 3-4	2 (0,4)	4 (0,9)	0,50 [0,09; 2,74]; p=ns -0,004 [-0,01; 0,01]; p=ns
Biegunka	każdego stopnia	110 (24,3)	208 (45,9)	0,38 [0,29; 0,50]; p<0,00001 -0,22 [-0,28; -0,16]; p<0,00001
	stopnia 3-4	7 (1,5)	43 (9,5)	0,15 [0,07; 0,34]; p<0,00001 -0,08 [-0,11; -0,05]; p<0,00001
Świąd	każdego stopnia	105 (23,2)	152 (33,6)	0,60 [0,45; 0,80]; p=0,0006 -0,10 [-0,16; -0,04]; p=0,0005
	stopnia 3-4	0 (0,0)	0 (0,0)	0,09 [0,005; 1,63]; p=ns -0,01 [-0,02; -0,001]; p=0,04
Wysypka	każdego stopnia	90 (19,9)	133 (29,4)	0,60 [0,44; 0,81] p=0,001 -0,09 [-0,15; -0,04]; p=0,0009
	stopnia 3-4	5 (1,1)	14 (3,1)	0,35 [0,13; 0,98]; p=0,05 -0,02 [-0,04; -0,001]; p=0,04
Nudności	każdego stopnia	68 (15,0)	91 (20,1)	0,70 [0,50; 0,995]; p=0,05 -0,05 [-0,10; -0,001]; p=0,05
	stopnia 3-4	1 (0,2)	0 (0,0)	3,01 [0,12; 74,16]; p=ns 0,002 [-0,004; 0,01]; p=ns
Ból stawów	każdego stopnia	57 (12,6)	49 (10,8)	1,19 [0,79; 1,79]; p=ns 0,02 [-0,02; 0,06]; p=ns
	stopnia 3-4	1 (0,2)	2 (0,4)	0,50 [0,05; 5,53]; p=ns -0,002 [-0,01; 0,01]; p=ns
Astenia	każdego stopnia	57 (12,6)	53 (11,7)	1,09 [0,73; 1,62]; p=ns 0,01 [-0,03; 0,05]; p=ns
	stopnia 3-4	1 (0,2)	4 (0,9)	0,25 [0,03; 2,24]; p=ns -0,01 [-0,02; 0,003]; p=ns
Niedoczynność tarczycy	każdego stopnia	49 (10,8)	31 (6,8)	1,66 [1,03; 2,65]; p=0,04 0,04 [0,003; 0,08]; p=0,03
	stopnia 3-4	1 (0,2)	2 (0,4)	0,50 [0,05; 5,53]; p=ns -0,002 [-0,01; 0,01]; p=ns
Ból głowy	każdego stopnia	44 (9,7)	79 (17,4)	0,51 [0,34; 0,76]; p=0,008 -0,08 [-0,12; -0,03]; p=0,0007
	stopnia 3-4	1 (0,2)	7 (1,5)	0,14 [0,02; 1,15]; p=ns -0,01 [-0,03; -0,001]; p=0,03
Ból brzucha	każdego stopnia	29 (6,4)	46 (10,2)	0,61 [0,37; 0,98]; p=0,04 -0,04 [-0,07; -0,002]; p=0,04
	stopnia 3-4	0 (0,0)	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,20]; p=ns -0,002 [-0,01; 0,004]; p=ns
	każdego stopnia	28 (6,2)	66 (14,6)	0,39 [0,24; 0,62]; p<0,0001 -0,08 [-0,12; -0,04]; p<0,0001

Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej	stopnia 3-4	5 (1,1)	5 (1,1)	0,18 [0,07; 0,48]; p=0,0006 -0,05 [-0,07; -0,02]; p=0,0001
Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej	każdego stopnia	25 (5,5)	60 (13,2)	0,38 [0,24; 0,62]; p<0,0001 -0,08 [-0,11; -0,04]; p<0,0001
	stopnia 3-4	2 (0,4)	19 (4,2)	0,10 [0,02; 0,44]; p=0,002 -0,04 [-0,06; -0,02]; p=0,0002
Wysypka grudkowa	każdego stopnia	24 (5,3)	50 (11,0)	0,45 [0,27; 0,75]; p=0,002 -0,06 [-0,09; -0,02]; p=0,002
	stopnia 3-4	0 (0,0)	9 (2,0)	0,05 [0,003; 0,89]; p=0,04 -0,02 [-0,03; -0,01]; p=0,004
Zapalenie przysadki	każdego stopnia	7 (1,5)	48 (10,6)	0,13 [0,06; 0,30]; p<0,00001 -0,09 [-0,12; -0,06]; p<0,00001
	stopnia 3-4	2 (0,4)	11 (2,4)	0,18 [0,04; 0,81]; p=0,03 -0,02 [-0,04; -0,004]; p=0,01
Gorączka	każdego stopnia	7 (1,5)	54 (11,9)	0,12 [0,05; 0,26]; p<0,00001 -0,10 [-0,14; -0,07]; p<0,00001
	stopnia 3-4	0 (0,0)	2 (0,4)	0,20 [0,01; 4,17]; p=ns -0,004 [-0,01; 0,003]; p=ns
Zapalenie jelita grubego	każdego stopnia	9 (2,0)	45 (9,9)	0,18 [0,09; 0,38]; p<0,00001 -0,08 [-0,11; -0,05]; p<0,00001
	stopnia 3-4	3 (0,7)	34 (7,5)	0,08 [0,03; 0,27]; p<0,0001 -0,07 [-0,09; -0,04]; p<0,00001
Cukrzyca	każdego stopnia	2 (0,4)	1 (0,2)	2,01 [0,18; 22,23]; p=ns 0,002 [-0,01; 0,01]; p=ns
	stopnia 3-4	1 (0,2)	0 (0,0)	3,01 [0,12; 74,16]; p=ns 0,002 [-0,004; 0,01]; p=ns
Nadczynność tarczycy	każdego stopnia	36 (8,0)	18 (4,0)	2,09 [1,17; 3,74]; 0,01 0,04 [0,01; 0,07]; 0,01
	stopnia 3-4	1 (0,2)	1 (0,2)	1,002 [0,06; 16,07]; p=ns 0,000005 [-0,01; 0,01]; p=ns
Zaburzenia funkcji nadnerczy	każdego stopnia	6 (1,3)	13 (2,9)	0,46 [0,17; 1,21]; p=ns -0,02 [-0,03; 0,003]; p=ns
	stopnia 3-4	2 (0,4)	4 (0,9)	0,50 [0,09; 2,74]; p=ns -0,004 [-0,01; 0,01]; p=ns
Zaburzenia funkcji przysadki	każdego stopnia	8 (1,8)	56 (12,4)	0,13 [0,06; 0,27]; p<0,00001 -0,11 [-0,14; -0,07]; p<0,00001
	stopnia 3-4	2 (0,4)	13 (2,9)	0,15 [0,03; 0,67]; p=0,01 -0,02 [-0,04; -0,01]; p=0,004
Zaburzenia funkcji tarczycy	każdego stopnia	92 (20,4)	57 (12,6)	1,78 [1,24; 2,54]; p= 0,002 0,08 [0,03; 0,13]; p= 0,002
	stopnia 3-4	3 (0,7)	4 (0,9)	0,75 [0,17; 3,37]; p=ns -0,002 [-0,01; 0,01]; p=ns
Zaburzenia skóry	każdego stopnia	201 (44,5)	271 (59,8)	0,54 [0,41; 0,70]; p<0,00001 -0,15 [-0,22; -0,09]; p<0,00001
	stopnia 3-4	5 (1,1)	27 (6,0)	0,18 [0,07; 0,46]; p=0,0004 -0,05 [-0,07; -0,02]; p<0,0001
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	każdego stopnia	114 (25,2)	219 (48,3)	0,36 [0,27; 0,48]; p<0,00001 -0,23 [-0,29; -0,17]; p<0,00001
	stopnia 3-4	9 (2,0)	76 (16,8)	0,10 [0,05; 0,20]; p<0,00001 -0,15 [-0,18; -0,11]; p<0,00001
Zaburzenia wątroby	każdego stopnia	41 (9,1)	96 (21,2)	0,37 [0,25; 0,55]; p<0,00001 -0,12 [-0,17; -0,08]; p<0,00001
	stopnia 3-4	8 (1,8)	49 (10,8)	0,15 [0,07; 0,32]; <0,00001 -0,09 [-0,12; -0,06]; <0,00001
Zaburzenia płuc	każdego stopnia	6 (1,3)	11 (2,4)	0,54 [0,20; 1,47]; p=ns

				-0,01 [-0,03; 0,01]; p=ns
	stopnia 3-4	0 (0,0)	4 (0,9)	0,11 [0,01; 2,06]; p=ns -0,01 [-0,02; 0,001]; p=ns
Zaburzenia nerek	każdego stopnia	6 (1,3)	7 (1,5)	0,86 [0,29; 2,57]; p=ns -0,002 [-0,02; 0,01]; p=ns
	stopnia 3-4	0 (0,0)	0 (0,0)	- 0,00 [-0,00; 0,00]; p=ns

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, na istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad ipilimumabem w zakresie **zdarzenia niepożądane łącznie (stopnia 3-4)** (OR=0,28 [95%CI: 0,21; 0,37]), **poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia** (OR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,42]), **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie** zarówno **każdego stopnia** (OR=0,25 [95%CI: 0,15; 0,43]), jak i **stopnia 3-4** (OR=0,20 [95%CI: 0,14; 0,27]), **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia** zarówno **każdego stopnia** (OR=0,15 [95%CI: 0,10; 0,21]), jak i **stopnia 3-4** (OR=0,11 [95%CI: 0,07; 0,18]). W przypadku **zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia** oraz **zgonów z powodu toksyczności** (obserwowano 2 zgony z powodu toksyczności w grupie ipilimumabu (0,4%) oraz brak zgonów związanych z leczeniem w grupie niwolumabu) nie obserwowano znamienych statystycznie różnic.

Spośród **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem każdego stopnia** w grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie ipilimumabu odsetki chorych z **niedoczynnością tarczycy** (OR=1,66 [95%CI: 1,03; 2,65]), **nadczynnością tarczycy** (OR=2,09 [95%CI: 1,17; 3,74]) oraz **zaburzeniami funkcji tarczycy** (OR=1,78 [95%CI: 1,24; 2,54]). Stosowanie ipilimumabu związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem biegunki, świądu, wysypki, nudności, bólu głowy, bólu brzucha, podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższonego stężenia aminotransferazy asparaginowej, wysypki grudkowej, zapalenia przysadki, gorączki, zapalenia jelita grubego, zaburzeń funkcji przysadki, zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby. Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące czasu do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela 17. Czas do pojawienia się i ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.*

	NIV, N=452		IPI, N=453	
	Każdego stopnia	Stopnia 3-5	Każdego stopnia	Każdego stopnia
Zaburzenia skóry				
Liczba chorych, n (%)	201 (44,4)	5 (1,1)	271 (59,8)	27 (6,0)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	134/201 (66,7)	3/5 (60,0)	200/271 (73,8)	22/27 (81,5)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	37/65 (56,9)	1/3 (33,3)	76/111 (68,5)	17/22 (77,3)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	8,4 (0,1-46,4)	23,0 (6,1-32,6)	2,6 (0,1-54,1)	4,6 (0,4-42,1)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	22,1 (0,1-94,7+)	46,4 (2,1-80,7+)	9,3 (0,1-96,4+)	6,4 (1,1-80,0+)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	48,4 (1,4-84,7+)	NR (46,4-80,7+)	14,4 (0,3-95,3+)	8,5 (1,4-80,0+)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Liczba chorych, n (%)	114 (25,2)	9 (2,0)	219 (48,3)	76 (16,8)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	109/114 (95,6)	8/9 (88,9)	213/219 (97,3)	73/76 (96,1)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	21/22 (95,5)	6/7 (85,7)	120/123 (97,6)	70/73 (95,9)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	7,7 (0,1-48,6)	30,4 (1,9-48,6)	4,4 (0,1-50,3)	7,0 (1,9-53,3)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	2,4 (0,1-90,6+)	3,0 (0,3-73,1+)	3,1 (0,1-87,7+)	3,1 (0,3-77,7+)

Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	6,4 (0,6-74,3+)	6,9 (0,3-73,1+)	4,4 (0,3-77,7+)	3,3 (0,4-77,7+)
Zaburzenia wątroby				
Liczba chorych, n (%)	41 (9,1)	8 (1,8)	96 (21,2)	49 (10,8)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	35/41 (85,4)	8/8 (100,0)	84/96 (87,5)	44/49 (89,8)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	10/11 (90,9)	7/7 (100,0)	34/38 (89,5)	29/32 (90,6)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	12,3 (1,9-48,1)	18,6 (4,1-36,0)	8,1 (1,7-48,1)	9,9 (3,3-48,1)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	6,1 (1,0-90,0+)	5,1 (1,3-13,3)	4,4 (0,3-93,0+)	3,71 (0,3-93,0+)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	10,7 (4,7-60,1+)	5,7 (2,1-13,3)	4,6 (0,9-80,4+)	4,0 (0,9-80,4+)
Zaburzenia układu wewnętrzwydzielniczego				
Liczba chorych, n (%)	102 (22,5)	7 (1,5)	96 (21,2)	19 (4,2)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	54/102 (52,9)	4/7 (57,1)	41/96 (42,7)	10/19 (52,6)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	7/15 (46,7)	1/3 (33,3)	22/65 (33,8)	8/17 (47,1)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	8,2 (2,1-48,0)	24,0 (4,3-33,7)	8,9 (2,1-50,3)	10,6 (4,1-36,7)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	48,1 (1,1-93,1+)	52,6 (0,9-56,3+)	NR (0,1-94,1+)	72,1 (0,7-88,0+)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	56,6 (4,3-90,7+)	52,6 (7,1+-52,6)	NR (0,7-94,1+)	72,1 (0,7-88,0+)
Zaburzenia płuc				
Liczba chorych, n (%)	6 (1,3)	0	11 (2,4)	4 (0,9)
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	5/6 (83,3)	0	11/11 (100,0)	4/4 (100,0)
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	5/6 (83,3)	0	9/9 (100,0)	4/4 (100,0)
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	7,8 (3,1-48,1)	-	10,0 (1,9-14,0)	6,2 (1,9-14,0)
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	15,1 (1,1-58,9+)	-	3,71 (1,1-52,1)	6,3 (2,3-25,3)
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	15,1 (1,1-58,9+)	-	2,3 (1,1-27,0)	6,3 (2,3-25,3)
Zaburzenia nerek				
Liczba chorych, n (%)	6 (1,3)	0	7 (1,5)	0
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	4/6 (66,7)	0	4/7 (57,1)	0
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	1/1 (100,0)	0	0	0
Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	14,2 (1,9-43,7)	-	9,71 (3,9-36,0)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	10,5 (0,6-72,6+)	-	52,7 (0,4-92,0+)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	3,1 (3,1-3,1)	-	-	-
Nadwrażliwość/reakcje związane z infuzją				
Liczba chorych, n (%)	11 (2,4)	1 (0,2)	9 (2,0)	0
Liczba chorych, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	10/11 (90,9)	1/1 (100,0)	9/9 (100,0)	0
Liczba chorych leczonych lekami immunomodulującymi, u których zdarzenie ustąpiło, n/N (%)	2/2 (100,0)	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)	0

Czas do pojawienia się zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	3,3 (0,1-41,6)	41,6 (41,6-41,6)	6,1 (0,1-10,1)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia, tyg., mediana (zakres)	0,1 (0,1-71,0+)	0,3 (0,3-0,3)	0,1 (0,1-4,1)	-
Czas do ustąpienia zdarzenia u chorych leczonych lekami immunomodulującymi, tyg., mediana (zakres)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,3-0,3)	2,1 (0,1-4,1)	-

* zdarzenia występujące od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki; + dane cenzurowane; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Mediana czasu do **ustąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem** w większości przypadków była zbliżona w grupach niwolumabu i ipilimumabu. Wyjątek stanowiły **zaburzenia skóry**, dla których mediana czasu do ustąpienia zdarzenia była dłuższa u chorych leczonych niwolumabem (zarówno dla zdarzeń łącznie, jak i dla zdarzeń stopnia 3-5). W przypadku **czasu do pojawienia się zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem**, w tym **zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby**, mediana była dłuższa w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności praktycznej niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badań CheckMate 238 i EORTC 18071. Zastosowano następujące metody przeprowadzenia porównania pośredniego: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania współczynników hazardu metodą Buchera oraz zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Modele parametryczne (ekspotencjalny, gamma, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz Weibulla) dopasowano do danych zbiorczych. Wyniki porównania pośredniego na podstawie danych indywidualnych pacjentów z obydwu badań włączonych do analizy zostały opisane i wykorzystane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Wyniki poszczególnych porównań są ze sobą zbieżne i jednocześnie nie odbiegają od wyników analizy przeprowadzonej metodą Buchera przedstawionej w niniejszej analizie klinicznej.

Poniżej przedstawiono odnalezione przez analityków abstrakty konferencyjne w ramach opracowania OT.422.14.2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo w tym samym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Hemstock 2019 (abstrakt konferencyjny)

W badaniu RCT fazy III CheckMate 238 (CM238) porównano niwolumab z ipilimumabem w ramach leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka w stadium IIIB-IV. W badaniu fazy III RCT CA 184-029 (029) porównano ipilimumab z placebo w ramach leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka w stadium IIIA-IIIC. Obie próby kliniczne oceniały jakość życia (QoL) przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W porównaniu pośrednim terapii niwolumab porównano z placebo przy wykorzystaniu odpowiedzi w ramach QLQ-C30. Nieskorygowane stosunki hazardów (HR) w ramach próby zostały uzyskane dla czasu do pogorszenia (zmniejszenie o 10) dla każdej domeny osobno. Porównanie pośrednie przeprowadzono dla każdej z domen. Z każdej próby wyodrębniono pacjentów w stadium IIIB / IIIC.

Wyniki HR dla 9 z 15 domen wskazywały na przewagę niwolumabu (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie roli, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, ból, bezsenność, zaparcia, biegunka, trudności finansowe), jednak przedziały ufności (CI) w pozostałych domenach faworyzowały placebo (ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie, nudności / wymioty, duszność, utrata apetytu), tylko CI dla duszności nie uwzględniało wartości 1. Wyniki dla podgrupy IIIB / IIIC były ściśle dopasowane do wyników ITT – 9 na 15 domen faworyzowało niwolumab. Wartości HR dla populacji ITT wahały się od 0,87 do 1,37 a dla wyszczególnionych podgrup od 0,76 do 1,42 w zależności od domeny.

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 adjuwantowym po resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych.

Hemstock 2019a (abstrakt konferencyjny)

W badaniu CheckMate 238 przedstawiono wyniki dla bezpieczeństwa i skuteczności niwolumabu jako leczenia uzupełniającego czerniaka u pacjentów z chorobą w stopniu IIIB / C lub IV w porównaniu z ipilimumabem. Ponieważ w badaniu CheckMate 238 użyto aktywnego komparatora, nie ma obecnie bezpośrednich danych porównujących skuteczność niwolumabu z obserwacją (placebo) w tym wskazaniu. Porównania pośrednie terapii dla niwolumabu z placebo zostało przeprowadzone przy użyciu danych z badań CheckMate 238 i EORTC 18071. EORTC 18071 to badanie RCT fazy III porównującą ipilimumab z placebo u pacjentów po resekcji w stadium czerniaka IIIA-IIIC. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy użyciu metody Buchera i danych z poziomu pacjenta dla wyników przeżycia wolnego od nawrotów (RFS) i przeżycia wolnego od odległych przerzutów (DMFS). Przeprowadzono również porównanie oparte na analizie podgrup ograniczając kohorty z każdego RCT do pacjentów z stadium IIIB / IIIC. W celach porównawczych wyniki z szerszej metaanalizy sieciowej zostały również uwzględnione.

We wszystkich analizach pośrednich niwolumab był znacznie lepszy niż placebo, uwzględniając przedziały ufności dla HR RFS i HR DMFS. HR dla RFS (niwolumab vs. placebo) wyniósł od 0,50 do 0,53. W przypadku DMFS 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 ITT - 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. Zbadano wiele podejść metodologicznych i stwierdzono wysoki poziom spójności zarówno pod względem wielkości efektu, jak i interpretacji wyników.

Batteson 2019 (abstrakt konferencyjny)

Nivolumab wykazał znaczny wzrost przeżywalności bez nawrotów (RFS) w porównaniu z ipilimumabem w badaniu fazy 3 CheckMate-238, podczas gdy badanie fazy 3 EORTC 18071 wykazało lepsze wyniki RFS dla ipilimumabu względem placebo. W celu oszacowania całkowitego przeżycia (OS) związanego ze stosowaniem niwolumabu w porównaniu z obserwacją zastosowano modelowanie, ponieważ dane OS były niedostępne w próbie CheckMate-238. Wnioski autorów abstraktu:

- Do oszacowania OS, w przypadku niedostępności danych, można zastosować wiele strategii modelowania. Pozwala to na pełne zbadanie niepewności w oszacowaniach OS.
- W tej analizie wszystkie metody modelowania i źródła dowodów przewidywały lepszy wynik OS dla NIVO w porównaniu z obserwacją. Chociaż bezwzględne szacunki lat życia dla każdego ramienia leczenia różniły się w różnych modelach, przyrost lat życia dla NIVO w porównaniu z obserwacją wynosił > 40% (40,3% - 65,7%), a wzrost lat życia dla NIVO w stosunku do IFN wynosił > 25% (25,6% - 65,0%)
- Pomimo różnicy w strukturze modelowania i źródłach danych dla modelu Markowa i partycjonowanego modelu przetrwania, zyski w odniesieniu do lat życia były stosunkowo spójne dla NIVO w porównaniu z obserwacją i IFN.
- Ponieważ kolejna terapia otrzymana w CheckMate 238 zawierała więcej leków immunoonkologicznych w porównaniu z EORTC 18071, należałoby oczekiwać, że przeżycie po nawrocie będzie większe po dostosowaniu do kolejnych zastosowanych leków immunoonkologicznych.
- Przebieg kliniczny u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym / przerzutowym) czerniakiem uległ znacznym zmianom w ciągu ostatnich 8 lat. Dlatego długoterminowe projekcje OS z modelu były trudne do walidacji na podstawie danych z rejestru, ponieważ przeżycie pacjentów może nie odzwierciedlać najnowszych postępów.
- W przypadku podejmowania decyzji o refundacji, wszystkie opcje modelu powinny być traktowane jednakowo, aby pokazać zakres prawdopodobnych wyników w prognozach OS.
- Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, zwiększa się znaczenie RFS; RFS nie jest zakłócony przez kolejne terapie i w sposób widoczny może pokazać korzyści z nowego leku w porównaniu ze standardową opieką.

Koruth 2019 (abstrakt konferencyjny) – opracowanie wtórne, metaanaliza sieciowa

Z uwagi na brak badań typu head-to-head, przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) dabrafenibu i trametynibu (D+T) w porównaniu z niwolumabem (NIV), pembrolizumabem (PEM), ipilimumabem (IPI), wemurafenibem (VEM), chemioterapią (CHE) i interferonem (IFN) jako terapii adiuwantowej u pacjentów z całkowitą resekcją czerniaka skóry o wysokim ryzyku. Dokonano systematycznego przeglądu literatury baz bibliograficznych, rejestrów prób klinicznych i konferencji. Uwzględnione wyniki obejmowały całkowity czas przeżycia (OS), przeżycie bez nawrotów (RFS), przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS), zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (AE), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) i przerwanie z powodu AE (DAEs). RFS oceniano również w przypadku badań, w których zgłaszano wyniki dotyczące pacjentów BRAF+. Wszystkie wyniki zostały zsyntetyzowane z wykorzystaniem metod bayesowskich (Bayesian NMA).

Oszacowany w metaanalizie sieciowej współczynnik ryzyka (HR) wykazał, że D+T ma istotnie lepsze wartości RFS i DMFS w porównaniu do IPI, IFN i CHE oraz porównywalne w odniesieniu do NIV, PEM (tylko RFS, dane DMFS niedostępne) i VEM. Wyniki były spójne, gdy ograniczono się do badań, które raportowały RFS u pacjentów BRAF+. Wartość HR wykazała, że D+T ma znacznie lepsze wartości OS w porównaniu do placebo i IFN (z wyjątkiem wysokich dawek IFN alfa-2b) i było również porównywalne z IPI i CHE. Wyniki dla przeżycia całkowitego nie były dostępne dla NIV i PEM. Pacjenci stosujący D+T mieli znacznie mniej DAE w porównaniu do umiarkowanej dawki IFN alfa-2b i PEG-IFN alfa-2b, znacznie więcej niż stosujący NIV, oraz porównywalnie z pozostałymi terapiami. W przypadku AE klasy 3/4, dla D+T raportowano znacznie mniej AE w porównaniu do VEM i znacznie więcej w porównaniu do PEM. W przypadku SAE, D+T było porównywalne z IPI i znacznie gorsze w porównaniu do NIV.

D+T to nowa opcja leczenia adiuwantowego czerniaka, o zwiększonej skuteczności w stosunku do opcji historycznych (IPI, IFN) i porównywalnej skuteczności (RFS) w porównaniu z dostępnymi okresami obserwacji dla nowszych opcji leczenia (NIV i PEM).

Toor 2019 (abstrakt konferencyjny) – opracowanie wtórne, metaanaliza sieciowa

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (NIV) w porównaniu do ipilimumabu (IPI), pembrolizumabu (PEM), kombinacji dabrafenibu i trametynibu (D+T) i interferonów (IFN) w leczeniu uzupełniającym czerniaka u dorosłych. W tym celu przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA). Systematyczny przegląd literatury zidentyfikował 25 RCT, po selekcji, 19 badań zostało włączonych do analizy. Czas przeżycia bez nawrotów (RFS) był odnotowywany we wszystkich badaniach i stanowił główny wynik skuteczności. Raportowano również zdarzenia niepożądane w stopniu 3/4 i przerwanie terapii. Wszystkie wyniki zostały zsyntetyzowane z wykorzystaniem metod bayesowskich (Bayesian NMA). Analizy RFS przeprowadzono przy założeniu zarówno stałego, jak i zmiennego w czasie współczynnika ryzyka (HR).

Wyniki przy założeniu stałego HR sugerują, że NIV wiązał się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka nawrotu w porównaniu ze wszystkimi innymi terapiami z wyjątkiem PEM (HR 0,88; 95% przedział ufności: 0,62 - 1,24) i D+T (HR 1,07; 95 % CI: 0,77 - 1,48). Wyniki analiz przy zmiennym w czasie HR były podobne dla wszystkich porównań z wyjątkiem NIVO vs D+T lub PEM. W porównaniu z D+T, stosowanie NIV wiązało się z HR wynoszącym 5,25 (95% CI: 2,82, 10,46) po 3 miesiącach i 0,26 (95% CI: 0,12, 0,56) po 30 miesiącach. W porównaniu z PEM, NIV powodował statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu w okresie miesiąca (HR 0,31; 95% CI: 0,10 - 0,93); po okresie jednego miesiąca ryzyko było porównywalne. NIVO miało korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do wszystkich aktywnych terapii.

Ogólnie rzecz biorąc, NIVO stanowi ważną opcję leczenia uzupełniającego w przypadku czerniaka z obiecującym wskaźnikiem ryzyka/korzyści. Dostępność danych dotyczących długoterminowego przeżycia może zwiększyć poziom pewności wnioskowania w odniesieniu do porównania NIV z D+T.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu niwolumabu na stronach URPL i EMA. Natomiast na stronie FDA wnioskodawca odnalazł informację z dnia 22 grudnia 2014 r. o 3 potencjalnych kwestiach bezpieczeństwa zidentyfikowanych na podstawie zgłaszania zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu: odwarstwienie siatkówki, ciężka utrata wzroku, zespół lizy guza. Na stronie FDA Agencja dodatkowo zidentyfikowała następujące potencjalne kwestie bezpieczeństwa związane ze stosowaniem leku Opdivo:

- toksyczność oczna, w tym utrata wzroku i odwarstwienie siatkówki (raport za okres styczeń – marzec 2017)
- powikłania allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (raport za okres kwiecień – czerwiec 2017)

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia. W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc. Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub

niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym. Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zaciemnienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub

niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego. Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano rzadkie przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu łitego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu łitego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu

z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Zaawansowany czerniak

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania. Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących czerniaka. Ponadto z badania CA209037 wykluczeni byli pacjenci, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. związane z leczeniem anty-CTLA-4. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy PFS dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. U pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (PD-L1 $\geq 1\%$) poprawa przeżycia całkowitego była podobna dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta i charakterystykę guza, biorąc pod uwagę obserwowane korzyści i toksyczność leczenia skojarzonego w porównaniu z niwolumabem w monoterapii. Stosowanie niwolumabu u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą.

Leczenie uzupełniające czerniaka

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka

- pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) lub innymi lekami immunosupresyjnymi,
- pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone ≥ 6 miesięcy przed randomizacją),
- pacjenci leczeni wcześniej przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego),
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu, lub chorobami autoimmunologicznymi, z objawową śródmiąższową chorobą płuc a także pacjenci otrzymujący systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących NDRP. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynniki związanymi z wczesnymi zgonami były gorsze czynniki rokownicze i (lub) bardziej agresywna postać choroby w połączeniu z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub brakiem tej ekspresji.

Rak nerkowokomórkowy

Pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Z powodu braku danych, niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu

z ipilimumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Klasyczny chłoniak Hodgkina

Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną i z objawową śródmiąższową chorobą płuc byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących cHL. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (ang. haematopoietic stem cell transplant, HSCT) w klasycznym chłoniaku Hodgkina. Wstępne wyniki obserwacji pacjentów z cHL poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. acute graft-versus-host disease, GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM). Do czasu uzyskania dalszych danych należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów po allogenicznym HSCT leczonych niwolumabem notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się, o ciężkim przebiegu, GVHD, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i śmierci. U takich pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia niwolumabem wobec możliwego ryzyka.

Rak głowy i szyi

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub rakiem nosogardzieli, lub gruczołu ślinowego jako lokalizacją guza pierwotnego byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego SCCHN. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku raka głowy i szyi zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynniki związane z wczesnymi zgonami były stan sprawności w skali ECOG, szybka progresja choroby w trakcie wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a także duża masa guza.

Rak urotelialny

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących raka urotelialnego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu. Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy OPDIVO muszą znać materiały edukacyjne dla lekarzy ("Charakterystykę produktu leczniczego" i "Poradnik postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych"). Lekarz musi omówić ryzyko stosowania produktu leczniczego OPDIVO z pacjentem. Pacjent otrzyma "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" za każdym razem gdy zostanie mu przepisany produkt.

Działania niepożądane raportowane przez EMA – baza EudraVigilance 2018

Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance 2018) prowadzonej przez EMA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab (baza EudraVigilance), do marca 2019

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	630	37	667

Zaburzenia serca	594	76	670
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	13	0	13
Zaburzenia ucha i błędnika	61	14	75
Zaburzenia endokrynologiczne	1245	94	1339
Zaburzenia oka	264	58	322
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1962	282	2244
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	3337	1555	4892
Zaburzenia wątroby	974	69	1043
Zaburzenia układu immunologicznego	182	18	200
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1096	166	1262
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1946	645	2591
Nieprawidłowe wyniki badań	1109	189	1298
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	945	106	1051
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	887	174	1061
Choroby nowotworowe	2919	483	3402
Zaburzenia układu nerwowego	1001	233	1234
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	5	0	5
Problemy związane z produktem	0	0	0
Zaburzenia psychiczne	184	64	248
Zaburzenia nerek i układu moczowego	572	74	646
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	41	12	53
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2522	276	2798
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1311	178	1489
Sytuacje społeczne	9	6	15
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	241	87	328
Zaburzenia naczyniowe	282	76	358
Łącznie			15217

Źródło: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>

Działania niepożądane raportowane przez WHO - baza VigiAccess

Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie VigiAccess (WHO-UMC 2018) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego niwolumab wg WHO*

Działanie niepożądane leku	Liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 546
Zaburzenia serca	1 322
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	21
Zaburzenia ucha i błędnika	165
Zaburzenia endokrynologiczne	2547
Zaburzenia oka	720
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5257
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	9543
Zaburzenia wątroby	1 848
Zaburzenia układu immunologicznego	455
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3052

Działanie niepożądane leku	Liczba działań niepożądanych
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	4023
Nieprawidłowe wyniki badań	2900
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2379
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2712
Choroby nowotworowe	5057
Zaburzenia układu nerwowego	2964
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	19
Problemy związane z produktem	29
Zaburzenia psychiczne	762
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1316
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	111
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5759
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3312
Sytuacje społeczne	49
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	528
Zaburzenia naczyniowe	985
Łącznie	32104

*Stan na 09.05.2019 r.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych. Przegląd dowodów naukowych wnioskodawca przeprowadził podczas przeglądu systematycznego do analizy głównej (szczegóły strategii wyszukiwania znajdują się w rozdziale 4.1.2. (Ocena strategii wyszukiwania) niniejszej AWA).

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego – publikację NICE 2018. Obecnie dostępne są już rekomendacje NICE 2019 opracowane na podstawie raportu NICE 2018.

Rekomendacje NICE 2019 (na podstawie opracowania wtórnego NICE 2018)

Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących (head-to-head) skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z czynną rutynową obserwacją w omawianym wskazaniu.

- skuteczność

Kluczowe badanie nad skutecznością i bezpieczeństwem wnioskowanej technologii to międzynarodowa, randomizowana, podwójnie zaślepiąca próba kliniczna w toku - CheckMate 238, w której porównano niwolumab z ipilimumabem. Badanie obejmowało 906 pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z całkowitą resekcją czerniaka w stopniu IIIB, IIIC lub IV. W ostatnim punkcie odcięcia danych (19 grudnia 2017 r.) pacjentów obserwowano przez co najmniej 24 miesiące. Statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od nawrotu obserwowano w przypadku niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem (współczynnik ryzyka [HR] 0,66; 95% przedział ufności [CI] 0,54 - 0,81, $p < 0,0001$). Oceniony przez badaczy nawrót choroby lub zgon odnotowano u 171 (37,7%) i 221 (48,8%) pacjentów, którzy stosowali odpowiednio niwolumab i ipilimumab. Mediana czasu przeżycia bez nawrotów została osiągnięta po 30,8 miesiącach w grupie niwolumabu oraz po 24,1 miesiącach w ramieniu ipilimumabu, przy czym dane wciąż były niedojrzałe i cenzorowane na krzywej Kaplana-Meiera. W ostatnim punkcie odcięcia danych (co najmniej 24-miesięczna obserwacja) w przypadku drugorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od odległych przerzutów, mediana czasu obserwacji nie została osiągnięta, ale wykazano statystycznie istotną korzyść dla niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem (HR 0,76; 95% CI 0,59 - 0,98). Członkowie Komisji Oceniającej przyjęli, że niwolumab jest prawdopodobnie lepiej tolerowany niż ipilimumab. Uznano, że niwolumab jest bardziej skutecznym leczeniem niż ipilimumab w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu. Badanie CheckMate 238 nie dostarczyło jednak żadnych dowodów na relatywną skuteczność niwolumabu w porównaniu z rutynową obserwacją, która jest kluczowym komparatorem dla ocenianej technologii w ramach niniejszego opracowania.

Biorąc pod uwagę brak bezpośredniego porównania z rutynową obserwacją wnioskodawca (względem NICE) przeprowadził porównanie pośrednie dla przeżycia wolnego od nawrotu z wykorzystaniem danych z próby klinicznej CheckMate238 i innego międzynarodowego badania RCT (EORTC 18071). W badaniu EORTC 18071 porównano ipilimumab z placebo u 951 pacjentów (w wieku 18 lat i więcej) z czerniakiem skóry wysokiego ryzyka w III stopniu zaawansowania, u których wykonano pełną lokalną resekcję węzłów chłonnych. Ponieważ wnioskodawca miał dostęp do indywidualnych danych pacjentów z obu tych 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 EORTC 18071. Komitet nadal uważał, że różnice w kryteriach włączenia CheckMate 238 i EORTC 18071 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.

Dojrzałe dane dotyczące całkowitego przeżycia z trwającego badania klinicznego CheckMate 238 nie były dostępne dla ostatniego punktu odcięcia danych (19 grudnia 2017 r.). Wnioskodawca dostarczył dane dotyczące całkowitego przeżycia z nieplanowanej analizy pacjentów z badania CheckMate 238 (okres obserwacji

co najmniej 24 miesiące). Chociaż ogólne dane dotyczące przeżycia były bardzo niedojrzałe, to między konsultantami i zaproszonymi ekspertami klinicznymi opierającymi się o własne szerokie doświadczenie z immunoterapią stosowaną w innych nowotworach, była zgoda co do tego, że korzyści z przeżycia wolnego od nawrotu raportowane w CheckMate 238 przełożą się w pewnym stopniu na korzyści dla przeżycia całkowitego. Komitet uznał zatem, 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 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.

- 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 zapalenie tarczycy. Niektórzy chorzy, po całkowitej resekcji w stadium III, nie doświadczą 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.

Podsumowanie efektywności klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z czerniakiem (ang. melanoma; ICD-10: C43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do obserwacji pacjentów. Populacja wnioskowana to chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji. Wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące niwolumab z ipilimumabem (próba kliniczna CheckMate 238), na podstawie którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Nie odnaleziono jednak badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zakwalifikował 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie niwolumabu z placebo poprzez wspólny komparator (ipilimumab) w terapii adiuwantowej czerniaka: CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab) oraz EORTC 18071 (ipilimumab vs placebo). W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka metodą Buchera oraz wyniki porównania pośredniego w oparciu o indywidualne dane pacjentów uczestniczących w obydwu badaniach włączonych do analizy. Odrębnie przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 238. Na dzień raportowania wyników uwzględnionych w niniejszej analizie obie próby kliniczne były w toku. Do analizy wnioskodawcy włączono również 1 opracowanie wtórne - raport

NICE 2018 (wyniki analizy HTA, która została złożona przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii). Nie zidentyfikowano badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem (placebo), a także z innym aktywnym leczeniem, np. pembrolizumabem, inhibitorami BRAF + inhibitorami MEK (dabrafenib z trametynibem), na co również zwrócono uwagę w dokumencie CADTH 2019. W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, którego wyniki ze względu na liczne ograniczenia należy interpretować z ostrożnością. Zwrócono uwagę na heterogeniczność populacji w analizowanych badaniach, m.in. w zakresie definicji RFS, stopnia zaawansowania choroby, odsetka chorych ≥ 65 r.ż., częstości przerzutów mikroskopowych w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania, czasu przyjmowania terapii ipilimumabu (1 rok w badaniu CheckMate 238, 3 lata w badaniu EORTC 18071).

- Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania pośredniego (niwolumab vs placebo) w zakresie analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w porównaniu z placebo w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) (zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 50%; HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,65]), odsetka RFS po 12 i 24 miesiącach (bezwzględna redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wynosiła odpowiednio 18% i 21%; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26] i RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,30]) oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) - zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu o 42%; HR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,73]. W niniejszej analizie brak jest danych na temat skuteczności niwolumabu vs placebo w terapii adjuwantowej czerniaka w zakresie OS i jakości życia. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku badania CheckMate 238 mediana dla RFS w przypadku obu ramion jest nieosiągnięta, natomiast w badaniu EORTC 18071 mediana RFS dla ipilimumabu wynosi 125,3 tyg., a dla placebo 74,1 tyg.

Wyniki porównania bezpośredniego (niwolumab vs ipilimumab) wykazały, że stosowanie niwolumabu (1) zmniejszyło ryzyko nawrotu choroby lub zgonu o 34% (HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], $p < 0,0001$), (2) zmniejszyło ryzyko przerzutów odległych lub zgonu o 24% (HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], $p = 0,034$) oraz (3) nie wpływało na jakość życia w porównaniu do ipilimumabu. Z uwagi na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (dane niedojrzałe), ten punkt końcowy nie został oceniony przez wnioskodawcę. W publikacji CADTH 2019 odnotowano, że wyniki dla OS i tak prawdopodobnie nie będą wiarygodne, ponieważ pacjenci po progresji mogli rozpocząć kolejną terapię przeciwnowotworową lub przejść do ramienia ipilimumabu. Co więcej, w punkcie odcięcia danych czerwiec 2017 r. 20% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 30% pacjentów w ramieniu ipilimumabu miało dodatkowe terapie systemowe (TGA 2018). Wnioskodawca zwrócił jednak uwagę, iż zgodnie z publikacją Suci 2018 RFS jest wysoce predykcyjny w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS. Z kolei w publikacji SMC 2018 wskazano na ograniczenia takiego podejścia - badania, które oceniały związek RFS z OS były prowadzone przed stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jako standardowej terapii zaawansowanego czerniaka po nawrocie, stąd też HR dla OS w porównaniu z rutynową obserwacją może być pesymistyczny. Warto odnotować, że OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i może nie mieć wystarczającej mocy do wykazania efektu (CADTH 2018). Pewne wątpliwości budzą również wyniki w zakresie jakości życia. W 49. tygodniu dane dla HRQoL (health-related quality of life) były niedostępne dla znacznej części uczestników badania w obu grupach terapeutycznych (ok. 62% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 28% pacjentów w grupie ipilimumabu było analizowanych w zakresie HRQoL, a odpowiednio 53% i 23% wypełniło kwestionariusz. Jakość życia u pacjentów, którzy nie wypełnili kwestionariusza, była nieznana. Co więcej, z wyjątkiem globalnej jakości życia w EORTC QLQ-C30, nie było przedstawionych żadnych danych w zakresie podskal funkcjonalnych lub objawowych tego kwestionariusza; związku z powyższym niemożliwa była ocena zmian w obrębie tych podskal (CADTH 2018).

- Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego (niwolumab vs placebo) w zakresie analizy bezpieczeństwa wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio wartość OR 3,77 [95%CI: 1,10; 12,96] i 3,75 [95%CI: 2,14; 6,59]. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi ramionami raportowano w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 u chorych leczonych niwolumabem i placebo OR=0,93 [95%CI: 0,63; 1,38]. W badaniach CheckMate 238 i EORTC 18071 definicja zdarzeń niepożądanych różni się – główna różnica związana jest z oknem bezpieczeństwa po ostatniej dawce leczenia (30 dni w przypadku badania CheckMate 238 i 70 dni w przypadku badania EORTC 18071). Dodatkowo, w próbie klinicznej EORTC 18071 pacjenci otrzymywali leczenie dłużej niż w badaniu CheckMate 238 i dlatego byli obserwowani dłużej w okresie follow-up, zwiększając tym samym szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych,

co wpłynęłoby na wynik porównania (NICE 2018). Według TGA 2018 związane z odpowiedzią immunologiczną zdarzenia niepożądane w obrębie układu pokarmowego, skóry i kategoriach endokrynologicznych wydają się występować częściej w tej badanej populacji w porównaniu z populacjami badanymi w przypadku poprzednich zatwierdzonych wskazań dla niwolumabu. Nie jest wystarczająco jasne, czy kompromis w zakresie poprawy RFS kontra ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym można ekstrapolować na całą grupę pacjentów z całkowitą resekcją czerniaka w fazie III lub IV. Podkreślono, że ryzyko nawrotu musi być zrównoważone wobec ryzyka ciężkich lub potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z lekiem. Podobne wnioski płyną z raportu NICE 2018. 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 ryzyka i potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu jako adjuwantu. Chociaż ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w skutek stosowania niwolumabu jako adjuwantu jest niewielkie, to zdarzenia te mogą wystąpić u części pacjentów, którzy nie doświadcziliby nawrotu przy rutynowej obserwacji, tym samym terapia naraża ich na długotrwałe, nieodwracalne skutki uboczne. Z uwagi na powyższe, ważna jest staranna ocena potencjalnych korzyści z leczenia.

Wyniki porównania bezpośredniego (niwolumab vs ipilimumab) wskazały na istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad ipilimumabem w zakresie zdarzenia niepożądane łącznie (stopnia 3-4) (OR=0,28 [95%CI: 0,21; 0,37]), poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia (OR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,42]), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie zarówno każdego stopnia (OR=0,25 [95%CI: 0,15; 0,43]), jak i stopnia 3-4 (OR=0,20 [95%CI: 0,14; 0,27]), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia zarówno każdego stopnia (OR=0,15 [95%CI: 0,10; 0,21]), jak i stopnia 3-4 (OR=0,11 [95%CI: 0,07; 0,18]). W przypadku zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia oraz zgonów z powodu toksyczności (obserwowano 2 zgony z powodu toksyczności w grupie ipilimumabu (0,4%) oraz brak zgonów związanych z leczeniem w grupie niwolumabu) nie obserwowano znamienych statystycznie różnic. Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem każdego stopnia w grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie ipilimumabu odsetki chorych z niedoczynnością tarczycy (OR=1,66 [95%CI: 1,03; 2,65]), nadczynnością tarczycy (OR=2,09 [95%CI: 1,17; 3,74]) oraz zaburzeniami funkcji tarczycy (OR=1,78 [95%CI: 1,24; 2,54]). Stosowanie ipilimumabu związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem biegunki, świądu, wysypki, nudności, bólu głowy, bólu brzucha, podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższonego stężenia aminotransferazy asparaginowej, wysypki grudkowej, zapalenia przysadki, gorączki, zapalenia jelita grubego, zaburzeń funkcji przysadki, zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby. Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania leku Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji, w porównaniu z obserwacją (brakiem aktywnego leczenia).

Populacja

Dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji.

Interwencja

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym.

Komparator

Obserwacja (naturalny przebieg choroby, brak aktywnego leczenia, placebo).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnika publicznego NFZ (w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame).

Horyzont czasowy

Dożywni (60 lat – w okresie tym 97% pacjentów przeszło do stanu zgon, zarówno w ramieniu niwolumabu jak i naturalnego przebiegu choroby).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne (koszty leków: uzupełniające stosowanie niwolumabu i kolejnych linii po nawrocie, koszty podania, monitorowania w ramach chemioterapii i programów lekowych, koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, koszty monitorowania choroby związanego z rutynową opieką oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

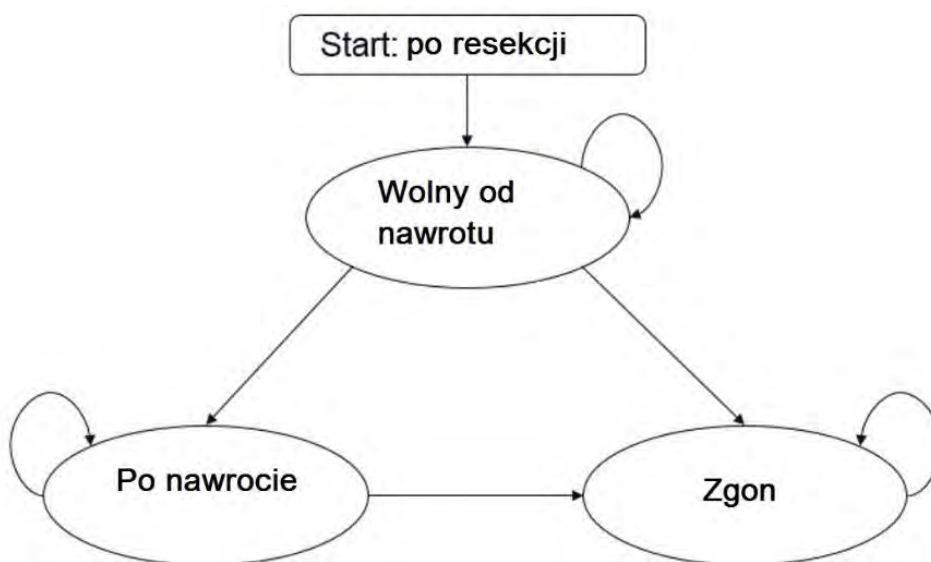


- koszty leków refundowanych – na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2018 r. (w przypadku niższych kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ brano pod uwagę cenę z Obwieszczenia). Szacując dopłaty pacjenta korzystano z Obwieszczeń MZ;
- koszty procedur medycznych – na podstawie zarządzeń NFZ i statystyk JGP

Model

W celu wykonania analizy ekonomicznej wykorzystano globalny model wykonany w aplikacji MS Excel, który został przystosowany do warunków polskich. Polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi. Dodatkowo użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w modelu przeliczono przy wykorzystaniu polskich zestawów użyteczności.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania, na którym oparto model ekonomiczny (CheckMate 238), było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS). W analizie korzystano z modelu uwzględniającego 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon. Poniżej przedstawiono schemat wykorzystanego modelu.



Rysunek 1. Struktura wykorzystanego modelu

Dane dotyczące przeżycia całkowitego chorych (OS) nie były jeszcze dostępne w badaniu CheckMate 238. Biorąc pod uwagę niepewność związaną z przeżyciem po nawrocie choroby (PRS) z powodu braku danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu, w modelu uwzględniono kilka alternatywnych sposobów szacowania przeżycia po nawrocie (model pola pod krzywą i modele Markowa), w tym zarówno po uwzględnieniu korelacji OS/RFS, jak i bez uwzględnienia.

W wariacie podstawowym analizie uwzględniono model Markowa (krzywe przeżycia ekstrapolowane przy uwzględnieniu stałego hazardu), który jest najbardziej konserwatywnym podejściem analitycznym i który został przyjęty przez NICE w toku prac weryfikacyjnych. Jest to podejście niezależne od korelacji OS/RFS, a także bardziej odzwierciedla praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym.

Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki modelu pola pod krzywą, uwzględniającego zależność przeżycia całkowitego od przeżycia wolnego od nawrotu (model pierwotnie złożony do NICE i zmodyfikowany w toku prac).

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno jednokierunkowe, deterministyczne analizy wrażliwości jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: perspektywę analizy, wartości stopy dyskontowej, horyzont czasowy, koszt niwolumabu, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów oraz alternatywne dane dotyczące szacowania skuteczności terapii i użyteczności uwzględnionych w modelu. Dodatkowo testowano wariant, w którym założono zmianę zapisów w istniejącym programie lekowym i umożliwienie chorym po leczeniu adjuwantowym ponownej terapii lekami z grupy przeciwciał anty PD-1. W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Szczegóły dotyczące testowanych parametrów modelu przedstawiono w rozdziale „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem – badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Główne źródła danych dotyczących skuteczności analizowanych terapii w modelu stanowią wyniki badań randomizowanych: CheckMate 238 (minimalny okres obserwacji 24 miesiące, wyniki z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r.), w którym oceniano stosowanie niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem, oraz EORTC 18071, w którym oceniano stosowanie ipilimumabu w porównaniu z placebo.

Docelową populację pacjentów wskazaną we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji. Zarówno badanie CheckMate 238 (czerniak stopnia IIIB, IIIC lub IV), jak i badanie EORTC 18071 (czerniak stopnia IIIA, IIIB lub IIIC), nie pokrywają w pełni populacji wnioskowanej. Z uwagi na brak innych zidentyfikowanych badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji z brakiem aktywnego leczenia we wnioskowanej populacji chorych, analizę oparto na wynikach badań CheckMate 238 oraz EORTC 18071. Dane z badań CheckMate 238 i EORTC 18071 połączono w celu uzyskania porównania pośredniego pomiędzy niwolumabem z badania CheckMate 238 i placebo z badania EORTC 18071. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy pomocy trzech metod: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania HR-ów metodą Buchera i zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Z powodu braku danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 238, w modelu uwzględniono kilka alternatywnych sposobów szacowania przeżycia po nawrocie, w tym zarówno po uwzględnieniu korelacji OS/RFS, jak i bez jej uwzględnienia. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto konserwatywnie model Markowa 2a. Jest to podejście nieuzależnione od korelacji OS/RFS, a także bardziej odzwierciedla praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono model pola pod krzywą, co jest zgodne z analizą złożoną do NICE (NICE 2018) i uzasadnione wykazaną silną korelacją OS/RFS (Suciu 2018).

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w grupie niwolumabu w badaniu CheckMate 238 (zmęczenie, biegunka, wysypka, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej, zapalenie przysadki). Częstości występowania tych zdarzeń w grupie ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 przyjęto konserwatywnie na równe częstościom obserwowanym dla niwolumabu.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla stanów wolny od nawrotu oraz po nawrocie, na podstawie wyników obserwowanych w badaniu CheckMate 238, po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D (Golicki 2010). Uwzględniono także utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, na podstawie badania przekrojowego przeprowadzonego w UK i Australii (155 chorych) w celu uzyskania użyteczności dla 14 stanów zdrowia w leczeniu adjuwantowym czerniaka (ipilimumabem i interferonem) (Middleton 2017).

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z czerniakiem w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez 5 ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ, Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.), danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2018 r. (Komunikaty DGL). Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym określenie aktualnej praktyki klinicznej i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono dane wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 20. Zestawienie kluczowych złożeń modelu

Parametr	Wartość
Horyzont czasowy	Dożywotni (60 lat)
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty
Wiek chorych	Od 18 do 86 lat
Wyniki zdrowotne	Na podstawie badań CheckMate 238 i CA184-029 (EORTC 18071)
Modelowanie PRS (przeżyciem po nawrocie choroby)	krzywe przeżycia ekstrapolowane przy uwzględnieniu stałego hazardu (nieuwzględnienie korelacji OS/RFS)
Koszty pośrednie	Nie
Koszty leków	Tak
Koszty podania	Tak
Koszty monitorowania	Tak
Koszty opieki końca życia	Nie
Koszty zdarzeń niepożądanych	Tak
Źródła danych użyteczności	CheckMate 238 po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D, z uwzględnieniem polskich norm (Golicki 2010).

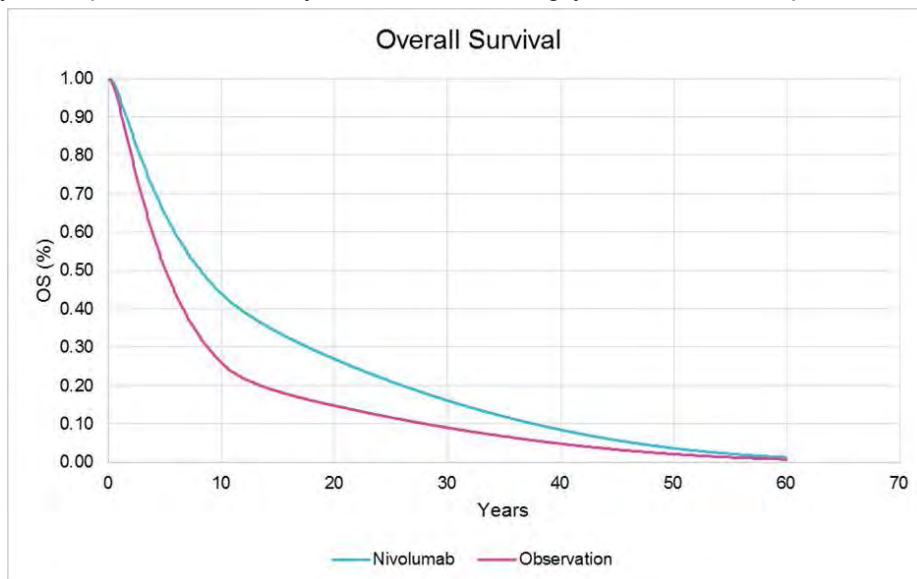
W modelu ekonomicznym dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano kilka źródeł danych. Głównym źródłem skuteczności niwolumabu jest badanie CheckMate 238 (NCT02388906) - trwające badanie randomizowane fazy III, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była ocena stosowania niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIB-IV. Do badania włączono łącznie 906 chorych. Dane dotyczące przeżycia całkowitego chorych (OS) nie były jeszcze dostępne w ramach badania CheckMate 238. Dodatkowo do badania CheckMate 238 nie zostali włączeni chorzy z czerniakiem stopnia IIIA.

Kluczowym źródłem dowodów w modelu ekonomicznym jest także badanie CA184-029 (EORTC 18071) (Eggermont 2016) – randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była ocena stosowania ipilimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIA-IIIC. Do badania włączono łącznie 951 chorych.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja), w analizie wykorzystano kilka źródeł danych w celu porównania skuteczności i oszacowania długoterminowego przeżycia dla analizowanych terapii:

- badanie CheckMate 238 (dane dla 24-miesięcznej obserwacji) – źródło danych dotyczących RFS (przeżycie wolne od nawrotu) dla niwolumabu i ipilimumabu;
- badanie CA184-029 (EORTC 18071) – źródło danych dotyczących RFS, OS i PRS (przeżycie po nawrocie) dla ipilimumabu i placebo (obserwacja);
- porównanie pośrednie (na podstawie danych indywidualnych pacjentów) – źródło danych hazardu względnego (HR) dla porównań pomiędzy badaniami CheckMate 238 i CA184-029 (EORTC 18071).

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe K-M dla OS uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Komentarz Agencji:

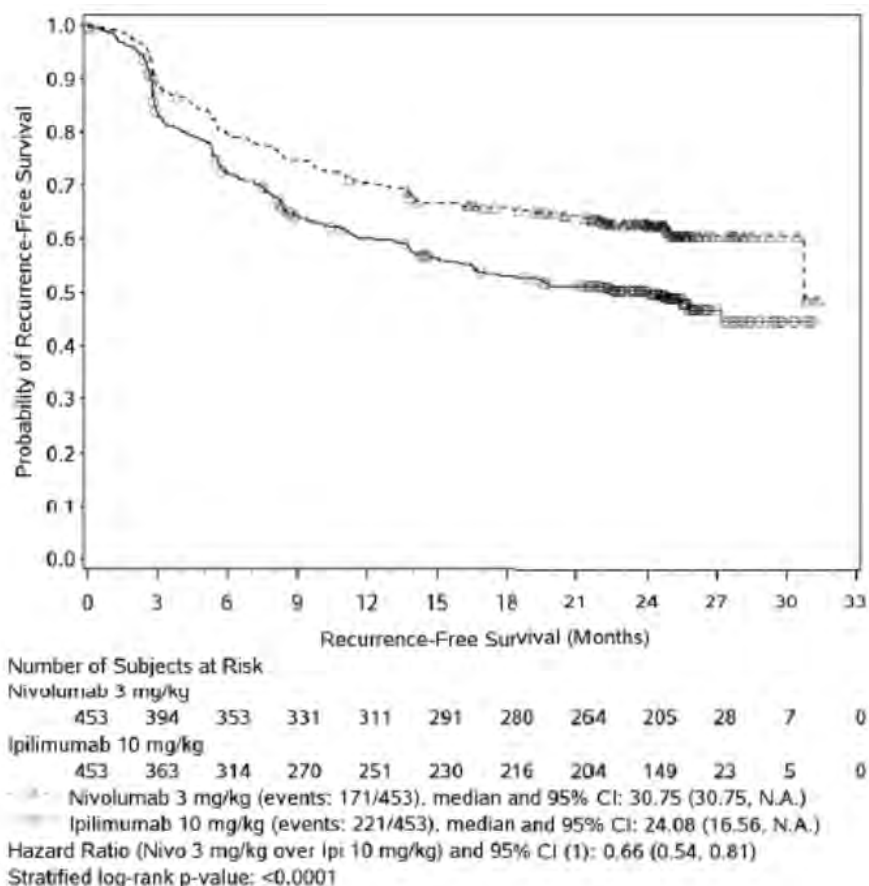
Krzywe uzyskano w wyniku przeprowadzonego modelowania – w badaniu CheckMate 238 brak jest danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów. Oszacowanie wartości OS wymaga przyjęcia szeregu założeń (w ramach analizy podstawowej - średnia ważona dla przeżycia w przypadku wznowy odległej i przeżycia w przypadku wznowy miejscowej/węzłowej) i uwzględnieniu szeregu niezależnych źródeł danych co w znacznym stopniu wpływa na wiarygodność oszacowań.

Dane dotyczące RFS z badania CheckMate 238 zostały zebrane w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla obu ramion. Przedstawiono dodatkowe dane dla RFS jedynie dla pierwszego 12-tygodniowego okresu (84 dni), który był wybranym okresem dopasowania danych.

Różnica między badaniami CA184-029 (EORTC 18071) i CheckMate 238 podczas początkowego 12-tygodniowego okresu została oszacowana przy użyciu semi-parametrycznego modelu proporcjonalnego hazardu Cox dla ramienia ipilimumabu z każdego z dwóch badań i pojedynczej zmiennej "badanie".

Komentarz Agencji:

Warto zwrócić uwagę na krótki okres danych wykorzystanych do dopasowania danych (12 tygodni – poniżej 3 miesięcy), szczególnie przy wartości mediany RFS dla niwolumabu, wynoszącej 30,8 miesiąca, mediana RFS dla ipilimumabu wynosiła 24,1 miesiąca (przy czym wartości te oszacowano na podstawie niedojrzałych danych – 37,7% zdarzeń w grupie niwolumabu i 48,8% w grupie ipilimumabu). Poniżej przedstawiono krzywą K-M dla RFS na podstawie raportu EMA dla okresu obserwacji wynoszącego minimum 24 miesiące (EMA 2018)



Można zauważyć, że bazowanie na danych jedynie dla okresu poniżej 3 miesięcy może w znacznym stopniu zaburzyć estymację danych.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla chorych bez nawrotu oraz dla chorych po nawrocie. Obserwowane użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie wyników badania CheckMate 238 (wartości obserwowane EQ-5D), po uwzględnieniu taryf dla Polski (Golicki 2010). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości mapowane EQ-5D oraz wyniki badania Middleton 2017. Przyjęto te same użyteczności dla obu porównywanych terapii. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu

Stan	Niwolumab	Obserwacja
Analiza podstawowa		
Przed nawrotem	0,939	0,939
Po nawrocie	0,884	0,884
Analiza wrażliwości (mapowane EQ-5D)		
Przed nawrotem	0,943	0,943
Po nawrocie	0,885	0,885
Analiza wrażliwości (Middleton 2017)		
Przed nawrotem	0,890	0,890
Po nawrocie	0,620	0,620

Poniżej przedstawiono koszty poszczególnych substancji ponoszone przez NFZ wykorzystane w AE wnioskodawcy oraz weryfikacyjne obliczenia własne Agencji.

Tabela 22. Porównanie obliczeń Wnioskodawcy oraz analityków Agencji dotyczące kosztów ponoszonych przez NFZ poszczególnych substancji (PLN/mg)

	Obliczenia Wnioskodawcy	Obliczenia własne Agencji (za rok 2018)	Obliczenia własne Agencji (za styczeń 2019)
Ipilimumab	136,16	208,38	208,04
Pembrolizumab	32,01	78,92	69,28
Wemurafenib	0,17	0,27	0,27
Kobimetynib	6,47	11,10	11,1
Dabrafenib	1,40	2,78	2,76
Trametinib	52,42	87,17	87,31
Dakarbazyne	0,11	0,16	0,16
Paklitaksel	0,27	0,35	0,34
Karboplatyna	0,18	0,23	0,23
Interferon	11,38	16,27	16,28

Komentarz Agencji

Wnioskodawca koszty poszczególnych substancji czynnych oszacował na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres jednego miesiąca – lipca 2018 r. Analitycy Agencji zweryfikowali poszczególne dane i zaobserwowano rozbieżności danych NFZ z danego miesiąca. Dla przykładu - według danych sprzedażowych sumarycznych NFZ DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r. sprzedanych opakowań pembrolizumabu - Keytruda (opak. 1 fiol. 4 ml EAN: 5901549325126) odnotowano 3 008 szt. Według DGL NFZ do lipca 2018 r sfinansowano 167,55 opakowań leku, natomiast od początku roku do sierpnia liczba ta wyniosła 113,54 szt. Nawet dane NFZ - DGL do września nie osiągnęły poziomu refundacji opakowań leku w lipcu, ponieważ do września sfinansowano 164,85 opakowań. Wartości z DGL do lipca 2018 r. wydają się być nieprawidłowe. W celu weryfikacji wykorzystano także dane opublikowane na portalu ikarpro. Wartości z ikarpro wydają się być właściwe, ponieważ wskazują, że w czerwcu sprzedano 40 opakowań Keytrudy, w lipcu 36,77 i w sierpniu kolejne 36,77 opakowań, więc sumarycznie od początku roku do sierpnia sprzedano 113,54 opakowań, co jest spójne z danymi NFZ DGL do sierpnia 2018 r. Dane z ikarpro potwierdzają niespójność danych sprzedażowych NFZ do lipca 2018 r. Pembrolizumab jest jednym z przykładów niezgodności danych NFZ DGL. W związku z tym, że wnioskodawca dokonał swoich obliczeń na podstawie danych NFZ DGL z lipca można założyć, że szacunki wnioskodawcy obciążone są błędem. Z tego powodu Analitycy Agencji dokonali własnych obliczeń wykorzystując dane DGL ze stycznia 2019 r.

Pozostałe parametry przedstawiono w tabeli 26, w rozdziale dotyczącym danych wejściowych do analizy wpływu na budżet.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Niwolumab	Obserwacja
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszty całkowite [PLN]		
Koszt niwolumabu [PLN]		

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Niwolumab	Obserwacja
Koszt inkrementalny [PLN]		
Koszty całkowite [PLN]		
Koszt niwolumabu [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z [REDACTED]
 [REDACTED] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zdaniem Agencji rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ brak jest refundowanego komparatora stosowanego w ramach terapii adjuwantowej.

Aktualna wysokość proggu opłacalności wynosi 139 953 PLN.

W wariantcie podstawowym analizy, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto niwolumabu ustalić na poziomie:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [REDACTED] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [REDACTED] – cena hurtowa brutto).

Proponowana we wniosku refundacyjnym cena zbytu netto wynosi:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [REDACTED] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [REDACTED] – cena hurtowa brutto).

Zatem ceny progowe są [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu względem obserwacji wynosi [REDACTED]

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości.



Rysunek 3. Płaszczyzna efektywności kosztowej dla porównania niwolumab vs obserwacja – [redacted]



Rysunek 4. Płaszczyzna efektywności kosztowej dla porównania niwolumab vs obserwacja – [redacted]

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

Tabela 24. Scenariusze wykorzystywane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1	Perspektywa	NFZ	Wspólna (NFZ i chorego)
2	Obecny program lekowy	Brak zmian w obowiązującym programie lekowym	Zmiany w obowiązującym programie lekowym*
3	Modelowanie PRS (przeżycie po nawrocie)	Model Markowa opcja 2a	Model pola pod krzywą

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
4	Długość leczenia w ramach kolejnych linii	Literatura	Badanie CheckMate 238
5A	RFS dla ipilimumabu i niwolumabu	Porównanie pośrednie na podstawie danych indywidualnych pacjentów	Badanie CheckMate 238
5B			Porównanie pośrednie metodą Buchera
6A	Rozkład RFS	Log-logistyczny	Weibulla
6B			Uogólniony gamma
6C			Log-normalny
7A	Dopasowanie długoterminowego przeżycia	Gershenwald 2017, 10 lat	Brak dopasowania
7B			Gershenwald 2017, 20 lat
8	Źródło danych dla OS/RFS HR	Badanie E1697 (Agarwala 2017)	Badanie CA184-029 (EORTC 18071)
9	Rozkład PRS dla nawrotu miejscowego/węzłowego w badaniu CA184-029 (EORTC 18071)	Uogólniony gamma	Log-normalny
10	Dane dotyczące średniej wartości LYG	Na podstawie wyników modelu Markowa opcja 2b	Na podstawie danych z literatury
11A	Rozkład dla OS na podstawie badania Gershenwald 2017	Uogólniony gamma	Wykładniczy
11B			Gompertza
11C			Log-logistyczny
11D			Log-normalny
11E			Weibulla
12A	Użyteczności stanów zdrowia	Obserwowane EQ-5D	Mapowane EQ-5D
12B			Middleton 2017
13	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Uwzględniona	Brak uwzględnienia
14A	Koszty na podstawie opinii ekspertów	W zależności od kategorii	+20%
14B			-20%
15	Horyzont czasowy	60 lat	30 lat
16	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	0% koszty i efekty
17			

* - obecnie, w ramach dostępnego programu lekowego leczenia czerniaka niwolumabem i pembrolizumabem, nie ma możliwości stosowania tych leków po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Procedowana jest zmiana obowiązującego programu lekowego dotyczącego leczenia czerniaka, dzięki której możliwe byłoby stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 (niwolumabu lub pembrolizumabu) po leczeniu uzupełniającym.

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do [redacted], z perspektywy płatnika publicznego.



Rysunek 5. Wykres tornado – wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, [redacted], perspektywa NFZ



Podsumowując wyniki probabilistycznej oraz deterministycznej analizy wrażliwości sugerują [redacted] [redacted] co wynika z braku danych klinicznych wysokiej jakości - analiza na podstawie porównania pośredniego, brak danych długookresowych. Należy jednak zauważyć, że wnioskowanie odnośnie użyteczności kosztowej w stosunku do aktualnego progu opłacalności [redacted] [redacted]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 8.2 oraz 9.2 ([redacted]) AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych opcji leczenia adjuwantowo po całkowitej resekcji, zatem przeprowadzono porównanie z obserwacją (naturalny przebieg choroby, placebo).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz, w ramach analizy wrażliwości, wspólnej (NFZ+pacjent). Z powodu wnioskowanego sposobu finansowania wyniki analizy z obu perspektyw są praktycznie tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Z powodu braku danych dotyczących bezpośredniego porównania niwolumabu z obserwacją wykonano porównanie pośrednie przez ipilimumab. Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że w ramach analizy podstawowej wykorzystano dane dotyczące długoterminowego przeżycia pochodzące z badania porównującego interferon z obserwacją – badanie E1697 (Agarwala 2017).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (około 60 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Wyniki probabilistycznej oraz deterministycznej analizy wrażliwości sugerują [redacted], co wynika z braku danych klinicznych wysokiej jakości - analiza na podstawie porównania pośredniego, brak danych długookresowych, bazowanie na danych wykorzystanych do szacowania OS z kilku niezależnych źródeł – co ogranicza wiarygodność wnioskowania. Zdaniem Agencji oszacowania na podstawie przedstawionego modelu są wysoce obciążone prawdopodobieństwem błędu, a co za tym idzie ich wiarygodność jest niska, podobne stanowisko wyrazili eksperci ERG (ang. Evidence Review Group) w opracowaniu NICE 2018.

Kluczowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących bezpośredniego porównania uwzględnionych technologii, z tego powodu zdecydowano się na bazowanie na danych pochodzących z porównania pośredniego.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że w ramach analizy podstawowej wykorzystano dane dotyczące długoterminowego przeżycia pochodzące z badania porównującego interferon z obserwacją – badanie E1697

(Agarwala 2017). Zgodnie z AE wnioskodawcy: „W badaniu E1697 jedynie 19% chorych miało przerzuty do węzłów chłonnych, co nie w pełni odzwierciedlało analizowaną populację chorych. Ponadto badanie rozpoczęło się w 1998 r. i zakończyło w 2010 r. W związku z tym badanie nie odzwierciedla opcji terapeutycznych dostępnych obecnie w praktyce klinicznej po nawrocie, a zatem nie odzwierciedla oszacowań dotyczących przeżycia odpowiednich dla chorych leczonych obecnie. Niemniej jednak, dane z badania E1697 dostarczają długoterminowych oszacowań RFS dla adjuwantowo leczenia czerniaka, i pomimo większego ryzyka wystąpienia nawrotu w populacji docelowej, dane te powinny stanowić górną granicę oszacowań w ramieniu obserwacji w okresie 15 lat”.

Krzywe OS uzyskano w wyniku przeprowadzonego modelowania – w badaniu CheckMate 238 brak jest danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów. Oszacowanie wartości OS wymaga przyjęcia szeregu założeń i uwzględnia szereg niezależnych źródeł danych co w znacznym stopniu wpływa na wiarygodność oszacowań.

Dane dotyczące RFS z badania CheckMate 238 zostały zebrane w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla obu ramion. Przedstawiono dodatkowe dane dla RFS jedynie dla pierwszego 12-tygodniowego okresu (84 dni), który był wybranym okresem dopasowania danych. Warto zwrócić uwagę na krótki okres danych wykorzystanych do dopasowania danych dotyczących RFS (12 tygodni – poniżej 3 miesięcy), szczególnie przy wartości mediany RFS dla niwolumabu, wynoszącej 30,8 miesiąca, mediana RFS dla ipilimumabu wynosiła 24,1 miesiąca (przy czym wartości te oszacowano na podstawie niedojrzałych danych – 37,7% zdarzeń w grupie niwolumabu i 48,8% w grupie ipilimumabu).

Warto zauważyć, że największy wpływ na współczynnik ICUR ma [redacted] co w przypadku braku jednoznacznych, precyzyjnych danych znacznie ogranicza wiarygodność wnioskowania z niniejszej analizy.

Dodatkowa niepewność związana jest ze stosowaniem kolejnych linii leczenia w poszczególnych ramionach modelu. Kolejne terapie mają wpływ na generowane efekty zdrowotne oraz koszty, więc wpływają bezpośrednio na uzyskane wyniki. Założenia te nie były testowane w ramach analizy wrażliwości, zatem trudno jednoznacznie odnieść się do ich potencjalnego wpływu na wyniki analizy, tym nie mniej jednak niepewność związana z tym aspektem wpływa na ograniczenie wiarygodności wnioskowania z AE wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem (placebo), a także z innym aktywnym leczeniem, np. pembrolizumabem, inhibitorami BRAF + inhibitorami MEK (dabrafenib z trametynibem), na co również zwrócono uwagę w dokumencie CADTH 2019. W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, którego wyniki ze względu na liczne ograniczenia należy interpretować z ostrożnością. Zwrócono uwagę na heterogeniczność populacji w analizowanych badaniach, oraz różnice w zakresie m. in. definicji RFS, stopnia zaawansowania choroby, odsetka chorych ≥ 65 r.ż., częstości przerzutów mikroskopowych w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania, czasu przyjmowania terapii ipilimumabu (1 rok w badaniu CheckMate 238, 3 lata w badaniu EORTC 18071).

W analizie klinicznej brak jest danych na temat skuteczności niwolumabu vs placebo w terapii adjuwantowej czerniaka w zakresie OS i jakości życia.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę na konieczność wykorzystania danych długookresowych z badania dotyczącego interferonu – badanie E1697 (Agarwala 2017). Dodatkowo część założeń (dane kosztowe) oparto na ankiecie wśród ekspertów klinicznych, a brak szczegółowych wyników ankiety uniemożliwił weryfikację tych danych.

Powyższe ograniczenia znacznie ograniczają wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionego modelu farmakoekonomicznego.

Szczegółowe ograniczenia badań CheckMate 238 oraz CA184-029 (EORTC 18071) przedstawiono w ramach analizy klinicznej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Z powodu braku danych klinicznych, szczególnie długoterminowych, brak jest możliwości walidacji zewnętrznej uzyskanych wyników zdrowotnych.

W ramach walidacji konwergencji uwzględniono jedną pracę – raport NICE 2018.

Zidentyfikowana analiza ekonomiczna stanowi pierwotną wersję analizy złożoną do NICE w ramach procesu oceny niwolumabu w leczeniu adjuwantowym chorych z pooperacyjnym czerniakiem stopnia III i IV. Generalnie założenia analizy ekonomicznej są bardzo zbliżone do założeń uwzględnionych w niniejszej analizie. Należy zwrócić uwagę, że eksperci NICE zwrócili uwagę na istotne ograniczenia wiarygodności przedstawionych analiz ekonomicznych, szczególnie pod kątem szacowania efektów zdrowotnych. W raporcie zwrócono uwagę, że metodyka wykorzystana na potrzeby analizy ekonomicznej jest niezwalidowana i wadliwa (szacowanie OS). Firma przedstawiła do NICE 3 wersje modeli ekonomicznych, NICE jako najbardziej wiarygodny uznał model, który został wykorzystany jako podstawowy w niniejszej analizie. W raporcie NICE 2018 nie odnaleziono informacji dotyczącej uzyskanych efektów zdrowotnych, zatem niemożliwa jest walidacja wyników.

W analizie wykorzystano model pola pod krzywą w analizie podstawowej oraz dodatkowo dwa inne modele (modele Markowa). We wszystkich 3 modelach przyjęto strukturę składającą się z 3 stanów zdrowia (bez nawrotu, z nawrotem, zgon), 60-letni horyzont czasowy i 28-dniową długość cyklu, tak samo jak w niniejszej analizie. Komparator dla niwolumabu, tak jak w niniejszej analizie, stanowi brak aktywnego leczenia. Charakterystykę pacjentów przyjęto na podstawie badań CheckMate 238 i CA184-029 (czyli EORTC 18071), tak jak w niniejszej analizie. Założono, tak jak w niniejszej analizie, że:

- niwolumab jest równie skuteczny we wszystkich stopniach zaawansowania choroby;
- w związku z brakiem danych dla OS w populacji chorych z czerniakiem w stopniu IV zaawansowania przyjęto dla nich dane odpowiadające stopniowi IIIC;
- założono, że prognoza odnośnie RFS u chorych w stopniu IIIA jest taka sama w badaniach EORTC 18071 i CheckMate 238.

Podejście do szacowania przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) jest takie samo jak w niniejszej analizie, tj.:

- 0-12 tyg.: obserwacja - HR uzyskany przez dopasowanie modelu proporcjonalnych hazardów Coxa do grupy ipilimumabu w badaniach CheckMate238 i EORTC 18071, z cenzorowaniem po 12 tygodniach) zastosowany do danych wg krzywej Kaplana-Meiera z grupy placebo w badaniu EORTC 18071; niwolumab - dane z krzywej KM z badania CheckMate 238;
- 12 tyg. do 10 lat: oba ramiona - parametryczne modele przeżycia z meta-regresji badań CheckMate238 i EORTC 18071;
- 10 rok i kolejne: oba ramiona - HR zastosowany do danych z rejestru OS wg AJCC wersji 8 (HR bazuje na badaniu dla interferonu).

Podejście do szacowania przeżycia całkowitego (OS) jest takie samo jak w niniejszej analizie, tj.:

- do 10 lat: obserwacja - parametryczne modele przeżycia dla danych z badania EORTC 18071; niwolumab - analiza oszacowana na punktach zastępczych (poparta HR, który był oparty na niepublikowanych badaniach);
- 10 rok i kolejne: oba ramiona - dane z rejestru OS wg AJCC wersji 8.

Czas leczenia niwolumabem pochodzi z badania CheckMate238, w którym zarejestrowano odsetek pacjentów otrzymujących każdą dawkę do maksymalnie 1 roku.

Odsetki chorych z nawrotem (ang. *recurrence rates*):

- Odsetek osób z poszczególnymi typami nawrotu był zbliżony w obu ramionach w badaniu CheckMate238, w związku z czym w modelu użyto połączonych danych z obu ramion zarówno do niwolumabu, jak i obserwacji.

Odsetki zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami układu immunologicznego (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) i biegunki (stopnia ≥ 2) przyjęto dla niwolumabu na podstawie badania CheckMate238 a dla obserwacji oszacowano je jako względną różnicę pomiędzy ipilimumabem i placebo z badania EORTC 18071 oraz pomiędzy ipilimumabem i niwolumabem z badania CheckMate238. Odsetki innych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przyjęto w obu ramionach w oparciu o badanie CheckMate238. W niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w grupie niwolumabu w badaniu CheckMate 238.

Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych analizowanych w modelu przyjęto, tak jak w niniejszej analizie, na podstawie modeli statystycznych dopasowanych przy użyciu danych EQ-5D zebranych w badaniu CheckMate238 i zmiennej towarzyszącej dla braku aktywnego leczenia na podstawie mapowania z QLQ-C30 na EQ-5D z wykorzystaniem danych zebranych w badaniach CheckMate238 i EORTC 18071 (nie podano konkretnych wartości). Wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęto na poziomie: - 0,11 dla zaburzeń układu immunologicznego, -0,09 dla biegunki i -0,137 dla pozostałych zdarzeń niepożądanych. Oszacowano je w oparciu o użyteczności na podstawie posteru Middleton 2016 (obecnie dostępna jest już publikacja - Middleton 2017).

W analizie złożonej do NICE zastosowano inne stopy dyskontowe (3,5% na koszty i efekty) niż przyjęte w niniejszej analizie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których uwzględniono najbardziej aktualne koszty leków uwzględnionych w niniejszej analizie (na podstawie danych DGL za styczeń 2019 r.) – szczegóły przedstawiono w tabeli 22. Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń Agencji.

W ramach obliczeń Agencji oszacowano, że stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z

Uwzględniając obliczenia Agencji, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto niwolumabu ustalić na poziomie:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [redacted] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [redacted] – cena hurtowa brutto).

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu względem obserwacji wynosi [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania leku Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji, w porównaniu z obserwacją (brakiem aktywnego leczenia, placebo).

Ocenianą interwencją – produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) – porównywano z obserwacją. Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), w dożywotnym horyzoncie czasowym (60 lat). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest praktycznie tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków: uzupełniające stosowanie niwolumabu i kolejnych linii po nawrocie, koszty podania, monitorowania, koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, koszty monitorowania choroby związanego z rutynową opieką oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych. Uwzględniono stopy dyskontowe zgodne z wytycznymi AOTMiT.

W celu wykonania analizy ekonomicznej wykorzystano globalny model wykonany w aplikacji MS Excel, który został przystosowany do warunków polskich. Polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi. Dodatkowo użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w modelu przeliczono przy wykorzystaniu polskich zestawów użyteczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania, na którym oparto model ekonomiczny (CheckMate 238), było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS). W analizie

korzystano z modelu uwzględniającego 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno jednokierunkowe, deterministyczne analizy wrażliwości jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki probabilistycznej oraz deterministycznej analizy wrażliwości sugerują [REDAKTOWANE], co wynika z braku danych klinicznych wysokiej jakości - analiza na podstawie porównania pośredniego, brak danych długookresowych, bazowanie na danych wykorzystanych do szacowania OS z kilku niezależnych źródeł – co ogranicza wiarygodność wnioskowania. Dodatkowa niepewność związana jest ze stosowaniem kolejnych linii leczenia w poszczególnych ramionach modelu. Kolejne terapie mają wpływ na generowane efekty zdrowotne oraz koszty, więc wpływają bezpośrednio na uzyskane wyniki. Założenia te nie były testowane w ramach analizy wrażliwości, zatem trudno jednoznacznie odnieść się do ich potencjalnego wpływu na wyniki analizy, tym nie mniej jednak niepewność związana z tym aspektem wpływa na ograniczenie wiarygodności wnioskowania z AE wnioskodawcy.

Zdaniem Agencji oszacowania na podstawie przedstawionego modelu są wysoce obciążone prawdopodobieństwem błędu, a co za tym idzie ich wiarygodność jest niska.

Wyniki:

Stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z [REDAKTOWANE] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [REDAKTOWANE]

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu względem obserwacji wynosi [REDAKTOWANE]

Zdaniem Agencji rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ brak jest refundowanego komparatora stosowanego w ramach terapii adjuwantowej.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 139 953 PLN.

W wariacie podstawowym analizy, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto niwolumabu ustalić na poziomie:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto).

W ramach obliczeń Agencji oszacowano, że stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z [REDAKTOWANE] Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [REDAKTOWANE]

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu względem obserwacji wynosi [REDAKTOWANE]

Uwzględniając obliczenia Agencji, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto niwolumabu ustalić na poziomie:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją leku Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy NFZ oraz w ramach analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2019.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że niwolumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że niwolumab jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

Populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, tzn. dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (ICD-10 C43). Wyściowym punktem w celu oszacowania populacji docelowej przyjęto liczbę nowych przypadków czerniaka na podstawie danych **KRN** (dane dla okresu 1999-2015) oraz Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Ze względu na to, że dane KRN obejmują 5-letnie grupy wiekowe, w analizie uwzględniono konserwatywnie dane dla grupy 15+. Wnioskodawca prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacował przy użyciu programu GRET (wersja 1.10.1 - GRET), przyjmując następującą specyfikację modelu:

- Liczba_chorych = $\beta_0 + \beta_1(\text{ROK})$
- Liczba_chorych – liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,
- ROK – rok analizy.

Na podstawie powyższych wyliczeń prognozowaną liczbę chorych z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10: C43) w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 3 682 i 3 792 osób. Według ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów dane te się pokrywają.

Według danych **Warszawskiego Rejestru Nowotworów** czerniak skóry stanowi 91% wszystkich czerniaków, a czerniaki umiejscowione pozaskórnie - 9% przypadków (Michalska-Jakubus 2006).

Na podstawie ww. założeń Wnioskodawca oszacował, że w I roku refundacji chorych z czerniakiem umiejscowionym pozaskórnie ma być 364 pacjentów, a w II roku 375 osób. Ze względu na te obliczenia łącznie pacjentów z czerniakiem ma być w I roku 4 046 osób, a w II roku 4 176.

Na podstawie ankietowanych 5 ekspertów przez wnioskodawcę oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem zgodnie z wnioskiem. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem wyniósł w I roku [redacted] osób, a w II roku [redacted].

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca założył na podstawie opinii 5 ekspertów, że udział w rynku preparatu Opdivo w terapii uzupełniającej czerniaka będzie w I roku wynosił [redacted], a w II roku refundacji [redacted]. Wartości oszacowano na podstawie średniej odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez Wnioskodawcę. W wariantcie minimalnym zakłada się, że niwolumab przejmie rynek odpowiednio w [redacted], natomiast w wariantcie maksymalnym odpowiednio [redacted]. W wariantcie podstawowym założono, że liczba chorych stosujących niwolumab będzie wynosić [redacted] osób w I roku i [redacted] osób w II roku.

Komentarz Agencji

Zwrócono uwagę na rozbieżność odpowiedzi ekspertów i danych KRN z danymi NFZ m.in. dotyczącymi liczby chorych z czerniakiem skóry, które otrzymała Agencja pismem DGL.4450.113.2019 z dn. 30.04.2019 r. Według danych NFZ w 2018 roku chorych z czerniakiem skóry było 25 487 osób, a samych nowo zdiagnozowanych 7 492 osób. Natomiast eksperci ankietowani przez Wnioskodawcę taką samą populację oszacowali na od [redacted] osób. Dodatkowo wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy mieliby się kwalifikować do leczenia niwolumabem jedynie na podstawie opinii 5 ekspertów.

Dodatkowo, warto zwrócić uwagę, że oszacowania udziału w rynku preparatu Opdivo w terapii uzupełniającej czerniaka na podstawie opinii 5 ekspertów mogą być obarczone błędem. Uśredniony wynik udziału niwolumabu w rynku może dość istotnie odbiegać od sytuacji rzeczywistej. Opinie ekspertów dotyczące przejmowania rynku przez niwolumab w kolejnych latach różniły się między sobą, ponieważ 3 ekspertów udzieliło odpowiedzi poniżej średniego wyniku, np. jeden z ekspertów odpowiedział, że niwolumab przejmie [redacted] rynku. Warto dodać, że parametr ten testowano w szerokim zakresie w ramach analizy wrażliwości.

Koszty

W analizie wpływu na budżet przyjęto założenia i wyniki analizy ekonomicznej (patrz Rozdz. 5 niniejszej AWA) ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym. W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Jednokierunkowa analiza wrażliwości obejmuje te same koszty, które rozważano w analizie podstawowej. Nie uwzględniono natomiast kosztów niemedycejskich i pośrednich.

Zgodnie z BIA wnioskodawcy: "Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł: koszty

- niwolumabu - [redacted]
- koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2018 r. (w przypadku niższych kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ brano pod uwagę cenę z Obwieszczenia) (Komunikaty DGL) oraz Obwieszczenia MZ (dopłata pacjenta);
- koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – Zarządzenie Nr 64/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. oraz Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r.;
- koszty leczenia szpitalnego oraz świadczeń wysokospecjalistycznych – Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.;
- koszty chemioterapii - Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. oraz Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r.;
- koszty programów lekowych - Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r.;
- koszty hospitalizacji - statystyka JGP 2016 r."

[redacted] W przypadku interwencji składających się na standard postępowania w opcji analizy [redacted] koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL. W analizie uwzględniono [redacted]

a ceny komparatorów pochodzą z Obwieszczenia MZ.

Największy wpływ na całkowite koszty leczenia w scenariuszu nowym

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA:

- perspektywa (NFZ vs wspólna)
- obecny program lekowy,
- modelowanie PRS,
- długość leczenia w ramach kolejnych linii,

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 26. Wykaz parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy

Nazwa parametru	Wartość
Średnia powierzchnia ciała pacjentów [m ²]	
Średnia masa ciała pacjenta [kg]	
Liczba dni w miesiącu	
Udziały obserwacji w scenariuszu istniejącym	
Rozpowszechnienie niwolumabu w scenariuszu nowym	2019 r.: 2020 r.:
Cena hurtowa za opakowanie niwolumabu	
Dawka niwolumabu	3 mg/kg
Częstość podania (raz na ile dni)	14
Koszt niwolumabu za 1 mg	
Koszt podania leku w programie lekowym	297,44 PLN / podanie
Koszt podania leku w chemioterapii	378,56 PLN / podanie
Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego - niwolumab	3 656,96 PLN / rok
Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego - ipilimumab	1 337,00 PLN / rok
Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego - pembrolizumab	3 656,96 PLN / rok
Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego - wemurafenib + kobimetynib	4 337,00 PLN / rok
Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego - dabrafenib + trametinib	5 757,00 PLN / rok
Koszt kolejnych zabiegów chirurgicznych	
Koszt kolejnej radioterapii	
Odsetki chorych stosujących kolejne zabiegi chirurgiczne / kolejną radioterapię - obserwacja	

Odsetki chorych stosujących kolejne zabiegi chirurgiczne - niwolumab w przypadku braku zmian w obowiązującym programie lekowym / niwolumab w przypadku wprowadzenia zmian w obowiązującym programie lekowym	
Odsetki chorych stosujących kolejną radioterapię - niwolumab w przypadku braku zmian w obowiązującym programie lekowym / niwolumab w przypadku wprowadzenia zmian w obowiązującym programie lekowym	
Koszty monitorowania choroby w 1 roku / 2 roku / latach 3-5 / latach 5+ (PLN/cykl)	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – zmęczenie (PLN/zdarzenie)	Perspektywa NFZ – 81,50 Perspektywa NFZ+pacjent – 90,15
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – biegunka (PLN/zdarzenie)	Perspektywa NFZ – 861,78 Perspektywa NFZ+pacjent – 889,09
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – wysypka (PLN/zdarzenie)	Bez względu na perspektywę - 42,13
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (PLN/zdarzenie)	Bez względu na perspektywę - 1676,50
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (PLN/zdarzenie)	Bez względu na perspektywę - 1676,50
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – zapalenie przysadki (PLN/zdarzenie)	Perspektywa NFZ – Perspektywa NFZ+pacjent –
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – obserwacja (PLN)	

Komentarz Agencji

Odsetki chorych stosujących poszczególne kolejne terapie w przypadku wznowy miejscowej / węzłowej lub w przypadku wznowy odległej wnioskodawca oszacował na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych. Może to odbiegać od rzeczywistej praktyki, ze względu na zróżnicowane odpowiedzi ekspertów dotyczące szczególnie stosowania niwolumabu w przypadku wznowy odległej. Grupa składająca się z 5 ekspertów jest prawdopodobnie zbyt mała, by wiarygodnie i jednoznacznie wnioskować, ilu pacjentów będzie stosować kolejne linie leczenia.

Poniżej przedstawiono koszty poszczególnych substancji ponoszone przez NFZ wykorzystane w analizie BIA wnioskodawcy oraz weryfikacyjne obliczenia Agencji.

Tabela 27. Porównanie obliczeń Wnioskodawcy oraz analityków Agencji dotyczące kosztów ponoszonych przez NFZ poszczególnych substancji (PLN/mg)

	Obliczenia Wnioskodawcy	Obliczenia własne Agencji (za rok 2018)	Obliczenia własne Agencji (za styczeń 2019)

Ipilimumab	136,16	208,38	208,04
Pembrolizumab	32,01	78,92	69,28
Wemurafenib	0,17	0,27	0,27
Kobimetynib	6,47	11,10	11,1
Dabrafenib	1,40	2,78	2,76
Trametinib	52,42	87,17	87,31
Dakarbazyne	0,11	0,16	0,16
Paklitaxel	0,27	0,35	0,34
Karboplatyna	0,18	0,23	0,23
Interferon	11,38	16,27	16,28

Komentarz Agencji

Wnioskodawca koszty poszczególnych substancji czynnych oszacował na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres jednego miesiąca – lipca 2018 r. Analitycy Agencji zweryfikowali poszczególne dane i zaobserwowano rozbieżności danych NFZ z danego miesiąca. Dla przykładu - według danych sprzedażowych sumarycznych NFZ DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r. sprzedanych opakowań pemrolizumabu - Keytruda (opak. 1 fiol. 4 ml EAN: 5901549325126) odnotowano 3 008 szt. Według DGL NFZ do lipca 2018 r sfinansowano 167,55 opakowań leku, natomiast od początku roku do sierpnia liczba ta wyniosła 113,54 szt. Nawet dane NFZ - DGL do września nie osiągnęły poziomu refundacji opakowań leku w lipcu, ponieważ do września sfinansowano 164,85 opakowań. Wartości z DGL do lipca 2018 r. wydają się być nieprawidłowe. W celu weryfikacji wykorzystano także dane opublikowane na portalu ikarpro. Wartości z ikarpro wydają się być właściwe, ponieważ wskazują, że w czerwcu sprzedano 40 opakowań Keytrudy, w lipcu 36,77 i w sierpniu kolejne 36,77 opakowań, więc sumarycznie od początku roku do sierpnia sprzedano 113,54 opakowań, co jest spójne z danymi NFZ DGL do sierpnia 2018 r. Dane z ikarpro potwierdzają niespójność danych sprzedażowych NFZ do lipca 2018 r. Pembrolizumab jest jednym z przykładów niezgodności danych NFZ DGL. W związku z tym, że wnioskodawca dokonał swoich obliczeń na podstawie danych NFZ DGL z lipca można założyć, że szacunki wnioskodawcy obciążone są błędem. Z tego powodu Analitycy Agencji dokonali własnych obliczeń wykorzystując dane DGL ze stycznia 2019 r.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów		
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Opdivo		
Koszty podania Opdivo		
Pozostałe koszty (monitorowania, kolejnych terapii, zdarzeń niepożądanych)		

Kategoria kosztów		
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty leku Opdivo		
Koszty podania Opdivo		
Pozostałe koszty (monitorowania, kolejnych terapii, zdarzeń niepożądanych)		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Opdivo		
Koszty podania Opdivo		
Pozostałe koszty (monitorowania, kolejnych terapii, zdarzeń niepożądanych)		
Koszty sumaryczne		

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

Wydatki inkrementalne na refundację w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) są praktycznie tożsame.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Ze względu na prawdopodobnie błędne dane NFZ z lipca 2018 r., w obliczeniach własnych Agencja przedstawiła koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za styczeń 2019 r..
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wg. wnioskodawcy przejmowanie rynku zostało określone na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu czerniaka. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym oszacowanie populacji i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej, jednak obarczone jest dużą niepewnością. W analizie podstawowej przejmowanie rynku przez niwolumab przyjęto na poziomie [] w pierwszym roku i [] w drugim roku analizy. W scenariuszu minimalnym przyjęto odpowiednio [] (wartości minimalne wskazane przez ekspertów), natomiast w scenariuszu maksymalnym – [] (wartości maksymalne wskazane przez ekspertów).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Ze względu na ograniczone dane NFZ dotyczące pacjentów z czerniakiem (np. brak wyszczególnienia na pacjentów resekcyjnych) trudno jednoznacznie wnioskować odnośnie spójności danych. Jednakże ogólnie dane (dotyczące pacjentów z czerniakiem) NFZ i wnioskodawcy (na podstawie KRN) dotyczące populacji pacjentów z czerniakiem nie są spójne. W danych KRN przedstawionych przez Wnioskodawcę w roku 2015 odnotowano 3 597 przypadków czerniaka złośliwego skóry, natomiast NFZ w 2015 r. zarejestrował 7 349 pacjentów nowozdiagnozowanych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację pokrywa zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu BIA wnioskodawcy w I roku refundacji. Zadeklarowana wielkość dostaw w I roku refundacji to [redacted], liczba mg na podstawie obliczeń BIA wynosi [redacted], natomiast w II roku refundacji założenia dotyczące przyszłej sprzedaży nie były spójne z danymi z wniosku. Wielkość dostaw w II roku to [redacted], liczba ta na podstawie wyliczeń wnioskodawcy w analizie BIA jest [redacted].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Opdivo będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości poprzez testowanie wariantów skrajnych analizy i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą zmianę parametrów: obecny program lekowy, modelowanie PRS, długość leczenia w ramach kolejnych linii oraz [redacted].

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Zdaniem Agencji, założenia dotyczące szacowania liczebności populacji docelowej wydają się właściwe, jednak ze względu na brak odpowiedzi od ekspertów klinicznych niemożliwe jest skonfrontowanie danych uwzględnionych przez wnioskodawcę z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję.

Poniżej przedstawiono tabelę obrazującą oszacowania wnioskodawcy dot. liczby nowych przypadków choroby.

Tabela 31. Liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach analizy

Rok	Czerniak skóry	Czerniak umiejscowiony pozaskórnice	Czerniak łącznie
2019	3682	364	4 046
2020	3792	375	4 167

Wnioskodawca przyjął, iż wszystkie przypadki czerniaka umiejscowionego pozaskórnice włączone są do wnioskowanej populacji. Natomiast program lekowy dotyczy czerniaka skóry i błon śluzowych – kod ICD-10 C43, a czerniak błon śluzowych stanowi jedynie ok. 1,4% wszystkich czerniaków. Do grupy czerniaków pozaskórnych należy także np. czerniak oka (C69 – C69.9), który stanowi 3,7% wszystkich czerniaków, a 70,9% czerniaków pozaskórnych (Źródło: Michalska-Jakubus 2006), ale nie należy do docelowej populacji w niniejszej analizie. Na podstawie tych danych populacja może być mniejsza niż oszacowana przez wnioskodawcę. Jednakże porównując dane dotyczące ogólnej populacji z danymi NFZ dotyczącymi pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C43 (znak pisma DGL.4450.113.2019 z dn. 30.04.2019 r.) zaobserwowano rozbieżności w liczbie pacjentów – dane NFZ sugerują wyższą liczbę noworozpoznanych pacjentów z czerniakiem (rozdz. 6.1.1. Komentarz Agencji). Ze względu na rozbieżne dane oraz brak opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, interpretacja wyników, szczególnie pod kątem szacowania liczebności populacji docelowej są obarczone niepewnością.

Wybrane ograniczenia wymienione przez autorów BIA wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

-
- „Z powodu braku danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 238, w modelu uwzględniono kilka alternatywnych sposobów szacowania przeżycia po nawrocie, w tym zarówno po uwzględnieniu korelacji OS/RFS, jak i bez uwzględnienia.”
- „(...) brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym.”
- „Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich. (...)”
- „Przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy, przy czym założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy.”

Ograniczenia wg Agencji:

- Przejmowanie rynku przez niwolumab i zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii 5 ekspertów, którzy wzięli udział w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę – brak danych wyższej jakości i wiarygodności ogranicza wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionych analiz.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto horyzont 2-letni, a za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2019, jednak ze względu na długość procesu refundacyjnego zasadne byłoby przyjąć jako I roku refundacji rok 2020. W związku z tym należałoby spodziewać się wyższej liczebności populacji docelowej (z powodu trendu wzrostowego liczby chorych), a co za tym idzie wyższych kosztów związanych z refundacją wnioskowanej technologii. Wydaje się, jednak że wariant maksymalny analizy pokrywa wzrost populacji i kosztów z tym związanych.
- Szacowanie populacji docelowej na podstawie danych KRN i opinii ekspertów jest prawdopodobnie obarczone błędem ze względu m.in. na fakt rozbieżności tych danych z danymi otrzymanymi przez Agencję od NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane liczebnością pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w kolejnych latach. W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) przyjęto, że liczba ta wynosić będzie w I roku ■■■, a w wariantcie minimalnym ■■■, natomiast w wariantcie maksymalnym oszacowano populację na ■■■ pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 32. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok
Wariant minimalny		
niwolumab		
Koszty sumaryczne		
Wariant maksymalny		
niwolumab		
Koszty sumaryczne		

W wariantach minimalnym i maksymalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio w I i II roku refundacji W wariantach minimalnym i maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA:

- perspektywa (NFZ vs wspólna)
- obecny program lekowy,
- modelowanie PRS,
- długość leczenia w ramach kolejnych linii,

Analiza wrażliwości wykazała, że bez względu na przyjęty wariant, refundacja niwolumabu w docelowej populacji jest związana z

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na niespójność danych NFZ DGL z lipca 2018 r., na których bazował wnioskodawca (rozdz. 6.1.2.) Agencja przedstawiła własne obliczenia kosztów poszczególnych substancji w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Porównanie obliczeń Wnioskodawcy oraz analityków Agencji dotyczące kosztów ponoszonych przez NFZ na poszczególne substancje czynne (PLN/mg)

	Obliczenia Wnioskodawcy	Obliczenia własne Agencji (średnia za 2018 r.)	Obliczenia własne Agencji (styczeń 2019)
Ipilimumab	136,16	208,38	208,04
Pembrolizumab	32,01	78,92	69,28
Wemurafenib	0,17	0,27	0,27

Kobimetynib	6,47	11,10	11,1
Dabrafenib	1,40	2,78	2,76
Trametinib	52,42	87,17	87,31
Dakarbazyne	0,11	0,16	0,16
Paklitaksel	0,27	0,35	0,34
Karboplatyna	0,18	0,23	0,23
Interferon	11,38	16,27	16,28

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których uwzględniono najbardziej aktualne koszty leków uwzględnionych w niniejszej analizie - na podstawie danych DGL za styczeń 2019 r. Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń Agencji.

Na podstawie obliczeń Agencji (uwzględnienie aktualnych cen leków, na podstawie danych DGL ze stycznia 2019 r.) można stwierdzić, że refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent), przy czym wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2019, jednak ze względu na długość procesu refundacyjnego zasadne byłoby przyjęcie jako I roku refundacji roku 2020. W związku z tym należałoby spodziewać się wyższej liczebności populacji docelowej (z powodu trendu wzrostowego liczby chorych), a co za tym idzie wyższych kosztów związanych z refundacją wnioskowanej technologii. Wydaje się, jednak że wariant maksymalny analizy pokrywa wzrost populacji i kosztów z tym związanych.

W scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku braku refundacji niwolumabu chorzy nie otrzymają w leczeniu uzupełniającym niwolumabu – po całkowitej resekcji ma miejsce jedynie obserwacja pacjentów. W zależności od wznowy (miejscowa/węzłowa, odległa) pacjenci otrzymują dakarbazyne, paklitaksel, paklitaksel+karboplatyna, ipilimumab, dabrafenib+trametinib, wemurafenib+kobimetynib lub leczenie paliatywne. Natomiast w scenariuszu nowym pacjentów z populacji docelowej w I roku oraz w II roku refundacji będzie otrzymywało wnioskowaną technologię.

Populację docelową oszacowano na podstawie danych KRN, danych literaturowych oraz opinii 5 ekspertów klinicznych. Dane na temat liczby nowych przypadków czerniaka (kod ICD-10: C43) w Polsce zaczerpnięto z KRN (dane dla okresu 1999-2015) oraz Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Na podstawie dostępnych publikacji oraz 5 ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów oszacowano takie parametry jak: liczba nowych chorych z czerniakiem w kolejnych latach z podziałem na czerniaka skóry i czerniaka umiejscowionego pozaskórnio, liczba pacjentów z postacią operacyjną czerniaka, liczba pacjentów z postacią operacyjną czerniaka z przerzutami oraz liczba chorych, którzy kwalifikują się do terapii niwolumabem w ramach proponowanego programu lekowego.

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) włączani są do programu lekowego w danym roku analizy. Konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy. Dane odnośnie przejmowania rynku oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Nie uwzględniono natomiast kosztów niemedycznych i pośrednich, co jest zgodne z przyjętą perspektywą.

Przeciętny czas leczenia w programie lekowym oszacowano na podstawie wyników i założeń analizy ekonomicznej - w analizie wpływu na budżet wykorzystano niezdyktowane dane z analizy ekonomicznej.

Agencja zidentyfikowała ograniczenia dotyczące szacowania m. in. populacji docelowej, zużycia zasobów czy przejmowania rynku przez niwolumab – założenia na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Dodatkowo szacowanie populacji docelowej na podstawie danych KRN i opinii ekspertów jest obciążone niepewnością ze względu na fakt rozbieżności tych danych z danymi otrzymanymi przez Agencję od NFZ.

Istotną kwestią w niniejszej analizie BIA jest rozbieżność kosztów poszczególnych substancji w przeliczeniu na 1 mg - dane DGL nie są spójne przede wszystkim w przypadku danych sprzedażowych z lipca 2018 r., które wydają się być obciążone błędem. Nie są także spójne z danymi z portalu iKarpro, które wydają się być bardziej prawdopodobne. W związku z tym, że wnioskodawca dokonał obliczeń na podstawie danych DGL z czerwca i lipca 2018 r. prawdopodobnie koszty komparatorów są wyższe niż obliczone przez wnioskodawcę. W związku z tym Agencja przedstawiła obliczenia własne, uwzględniające najbardziej aktualne dane DGL – styczeń 2019 r.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ na wyniki BIA parametrów: perspektywa (NFZ vs wspólna), obecny program lekowy, modelowanie PRS, długość leczenia w ramach kolejnych linii oraz [REDACTED]

Wyniki BIA

Na podstawie szacunków wnioskodawcy można przyjąć, że refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDACTED]

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA, warunkowane liczebnością pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w kolejnych latach. W analizie podstawowej przyjęto, że liczba pacjentów wynosić będzie w I roku refundacji [REDACTED] pacjentów i [REDACTED] pacjentów w II roku, a w wariantcie minimalnym odpowiednio [REDACTED] osób i [REDACTED] osób. Natomiast w wariantcie maksymalnym założono, że w I roku będzie [REDACTED] pacjentów, a w II roku [REDACTED] osób.

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED]

Analiza wrażliwości wykazała, że bez względu na przyjęty wariant, refundacja niwolumabu w docelowej populacji jest związana z [REDACTED]

Na podstawie obliczeń Agencji (uwzględnienie aktualnych cen leków, na podstawie danych DGL ze stycznia 2019 r.) można stwierdzić, że refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest wprowadzenie na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji: adalimumabu (Humira - grupa limitowa 1050.1), paliwizumabu (Synagis - grupa limitowa 1073.0) oraz rytuksymabu (MabThera - grupa limitowa 1035.0).

Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leków, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia.

Tabela 35. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Wyniki BIA		
Oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania	94,67 mln PLN	94,67 mln PLN
Wynik inkrementalny		

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego) związane z finansowaniem niwolumabu wyniosą w perspektywie analizy oszacowane oszczędności dla NFZ wynoszą około 189,4 mln PLN. Wygenerowane oszczędności

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Opdivo w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.05.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Opdivo” oraz „nivolumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (HAS 2018, NICE 2019, CADTH 2019, SMC 2018, IQWIG 2019), wszystkie pozytywne. Wszystkie rekomendacje odnosiły się do leczenia adjuwantowego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Należy podkreślić, że dokument HAS 2018 nie jest stricte rekomendacją refundacyjną, tylko decyzją tymczasową.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Opdivo

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
HAS 2018 (Francja)	pozytywna	W monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III lub IV, u dorosłych po całkowitej resekcji	Niwolumab jest rekomendowany, jednak HAS wydał tymczasową zgodę na jego refundację.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	pozytywna	Leczenie adjuwantowe czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.	Rekomenduje się lek w ramach Cancer Drugs Fund, jedynie w sytuacji gdy spełnione są warunki zawarte w „Managed Access Agreement”.
CADTH 2019 (Kanada)	pozytywna	Leczenie adjuwantowe czerniaka w stopniu III lub IV po całkowitej resekcji.	pERC (pCODR expert review committee) rekomenduje refundację Opdivo jeśli spełniono następujące warunki: efektywność kosztowa jest na akceptowalnym poziomie oraz wdrożenie jest wykonalne.
SMC 2018 (Szkocja)	pozytywna	W monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka pooperacyjnego w stopniu III lub IV u dorosłych po całkowitej resekcji.	SMC rekomenduje niwolumab w NHS Scotland. Dokładnie przeanalizowano dostarczone dane i ich elastyczność ze względu na rzadki charakter choroby oraz firma farmaceutyczna zastosowała rabat na lek.
IQWIG 2019 (Niemcy)	pozytywna	Leczenie adjuwantowe czerniaka w stopniu III lub IV po całkowitej resekcji.	IQWIG wskazał leczenie niwolumabem jako dodatkową, niewymierną korzyść w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem w III lub IV stopniu po całkowitej resekcji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.03.2019 r., znak PLR.4600.4269.2018.PB oraz PLR.4600.4270.2018.BP (data wpływu do AOTMiT 01.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518,

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.04.2019 r., znak OT.4331.8.2019.PW_PK.9 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.05.2019 r. pismem z dnia 06.05.2019 r. Ostatecznie zweryfikowane analizy spełniały wszystkie wymagania minimalne.

Problem zdrowotny

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

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 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 10% i 8% rocznie.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, 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). Zlecenie skupia się na leczeniu adjuwantowym, dlatego opisane poniżej rekomendacje dotyczą jedynie terapii związanych z tym zagadnieniem. 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 uzupełniająca opcja leczenia. Wytyczne NICE 2015 nie wyszczególniły niwolumabu najprawdopodobniej ze względu na datę publikacji tego dokumentu. Najnowsze rekomendacje ekspertów polskich (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, 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 zawierają jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej resekcji 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 obserwacją pacjenta. Rekomendacje wyszczególniają także adjuwantową radioterapię dla pacjentów po całkowitej resekcji w III stadium czerniaka jako opcję leczenia.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji wybrano obserwację (naturalny przebieg choroby, brak leczenia, placebo).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) pacjentów z czerniakiem (ang. melanoma; ICD-10: C43), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do obserwacji pacjentów. Populacja wnioskowana to chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji. Wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące niwolumab z ipilimumabem (próba kliniczna CheckMate 238), na podstawie którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Nie odnaleziono jednak badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zakwalifikował 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie niwolumabu z placebo poprzez wspólny komparator (ipilimumab) w terapii adjuwantowej czerniaka: CheckMate 238 (niwolumab vs ipilimumab) oraz EORTC 18071 (ipilimumab vs placebo). W oparciu o włączone badania przedstawiono wyniki porównania pośredniego niwolumabu z placebo w leczeniu adjuwantowym czerniaka metodą Buchera oraz wyniki porównania pośredniego w oparciu o indywidualne dane pacjentów uczestniczących w obydwu badaniach włączonych do analizy. Odrębnie przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 238. Na dzień raportowania wyników uwzględnionych w niniejszej analizie obie próby kliniczne były w toku. Do analizy wnioskodawcy włączono również 1 opracowanie wtórne - raport NICE 2018 (wyniki analizy HTA, która została złożona przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii). Nie zidentyfikowano badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem (placebo), a także z innym aktywnym leczeniem, np. pembrolizumabem, inhibitorami BRAF + inhibitorami MEK (dabrafenib z trametynibem), na co również zwrócono uwagę w dokumencie CADTH 2019. W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, którego wyniki ze względu na liczne ograniczenia należy interpretować z ostrożnością. Zwrócono uwagę na heterogeniczność populacji w analizowanych badaniach, m.in. w zakresie definicji RFS, stopnia zaawansowania choroby, odsetka chorych ≥ 65 r.ż., częstości przerzutów mikroskopowych w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania, czasu przyjmowania terapii ipilimumabu (1 rok w badaniu CheckMate 238, 3 lata w badaniu EORTC 18071).

- Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania pośredniego (niwolumab vs placebo) w zakresie analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu w porównaniu z placebo w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) (zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 50%; HR=0,50 [95%CI: 0,39; 0,65]), odsetka RFS po 12 i 24 miesiącach (bezwzględna redukcja ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wynosiła odpowiednio 18% i 21%; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26] i RD=0,21 [95%CI: 0,12; 0,30]) oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) - zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu o 42%; HR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,73]. W niniejszej analizie brak jest danych na temat skuteczności niwolumabu vs placebo w terapii adjuwantowej czerniaka w zakresie OS i jakości życia. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku badania CheckMate 238 mediana dla RFS w przypadku obu ramion jest nieosiągnięta, natomiast w badaniu EORTC 18071 mediana RFS dla ipilimumabu wynosi 125,3 tyg., a dla placebo 74,1 tyg.

Wyniki porównania bezpośredniego (niwolumab vs ipilimumab) wykazały, że stosowanie niwolumabu (1) zmniejszyło ryzyko nawrotu choroby lub zgonu o 34% (HR=0,66 [95%CI: 0,54; 0,81], $p < 0,0001$), (2) zmniejszyło ryzyko przerzutów odległych lub zgonu o 24% (HR=0,76 [95%CI: 0,59; 0,98], $p = 0,034$) oraz (3) nie wpływało na jakość życia w porównaniu do ipilimumabu. Z uwagi na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego (dane niedojrzałe), ten punkt końcowy nie został oceniony przez wnioskodawcę. W publikacji CADTH 2019 odnotowano, że wyniki dla OS i tak prawdopodobnie nie będą wiarygodne, ponieważ pacjenci po progresji mogli rozpocząć kolejną terapię przeciwnowotworową lub przejść do ramienia ipilimumabu. Co więcej, w punkcie odcięcia danych czerwiec 2017 r. 20% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 30% pacjentów w ramieniu ipilimumabu miało dodatkowe terapie systemowe (TGA 2018). Wnioskodawca zwrócił jednak uwagę, iż zgodnie z publikacją Suci 2018 RFS jest wysoce predykcyjny w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS. Z kolei w publikacji SMC 2018 wskazano na ograniczenia takiego podejścia - badania,

które oceniały związek RFS z OS były prowadzone przed stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jako standardowej terapii zaawansowanego czerniaka po nawrocie, stąd też HR dla OS w porównaniu z rutynową obserwacją może być pesymistyczny. Warto odnotować, że OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i może nie mieć wystarczającej mocy do wykazania efektu (CADTH 2018). Pewne wątpliwości budzą również wyniki w zakresie jakości życia. W 49. tygodniu dane dla HRQoL (health-related quality of life) były niedostępne dla znacznej części uczestników badania w obu grupach terapeutycznych (ok. 62% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 28% pacjentów w grupie ipilimumabu było analizowanych w zakresie HRQoL, a odpowiednio 53% i 23% wypełniło kwestionariusz. Jakość życia u pacjentów, którzy nie wypełnili kwestionariusza, była nieznaną. Co więcej, z wyjątkiem globalnej jakości życia w EORTC QLQ-C30, nie było przedstawionych żadnych danych w zakresie podskal funkcjonalnych lub objawowych tego kwestionariusza; związku z powyższym niemożliwa była ocena zmian w obrębie tych podskal (CADTH 2018).

- Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego (niwolumab vs placebo) w zakresie analizy bezpieczeństwa wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio wartość OR 3,77 [95%CI: 1,10; 12,96] i 3,75 [95%CI: 2,14; 6,59]. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi ramionami raportowano w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 u chorych leczonych niwolumabem i placebo OR=0,93 [95%CI: 0,63; 1,38]. W badaniach CheckMate 238 i EORTC 18071 definicja zdarzeń niepożądanych różni się – główna różnica związana jest z oknem bezpieczeństwa po ostatniej dawce leczenia (30 dni w przypadku badania CheckMate 238 i 70 dni w przypadku badania EORTC 18071). Dodatkowo, w próbie klinicznej EORTC 18071 pacjenci otrzymywali leczenie dłużej niż w badaniu CheckMate 238 i dlatego byli obserwowani dłużej w okresie follow-up, zwiększając tym samym szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co wpłynęłoby na wynik porównania (NICE 2018). Według TGA 2018 związane z odpowiedzią immunologiczną zdarzenia niepożądane w obrębie układu pokarmowego, skóry i kategoriach endokrynologicznych wydają się występować częściej w tej badanej populacji w porównaniu z populacjami badanymi w przypadku poprzednich zatwierdzonych wskazań dla niwolumabu. Nie jest wystarczająco jasne, czy kompromis w zakresie poprawy RFS kontra ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym można ekstrapolować na całą grupę pacjentów z całkowitą resekcją czerniaka w fazie III lub IV. Podkreślono, że ryzyko nawrotu musi być zrównoważone wobec ryzyka ciężkich lub potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z lekiem. Podobne wnioski płyną z raportu NICE 2018. 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 ryzyka i potencjalnych korzyści ze stosowania niwolumabu jako adjuwantu. Chociaż ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w skutek stosowania niwolumabu jako adjuwantu jest niewielkie, to zdarzenia te mogą wystąpić u części pacjentów, którzy nie doświadcziliby nawrotu przy rutynowej obserwacji, tym samym terapia naraża ich na długotrwałe, nieodwracalne skutki uboczne. Z uwagi na powyższe, ważna jest staranna ocena potencjalnych korzyści z leczenia.

Wyniki porównania bezpośredniego (niwolumab vs ipilimumab) wskazały na istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad ipilimumabem w zakresie zdarzenia niepożądane łącznie (stopnia 3-4) (OR=0,28 [95%CI: 0,21; 0,37]), poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia (OR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,42]), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie zarówno każdego stopnia (OR=0,25 [95%CI: 0,15; 0,43]), jak i stopnia 3-4 (OR=0,20 [95%CI: 0,14; 0,27]), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia zarówno każdego stopnia (OR=0,15 [95%CI: 0,10; 0,21]), jak i stopnia 3-4 (OR=0,11 [95%CI: 0,07; 0,18]). W przypadku zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia oraz zgonów z powodu toksyczności (obserwowano 2 zgony z powodu toksyczności w grupie ipilimumabu (0,4%) oraz brak zgonów związanych z leczeniem w grupie niwolumabu) nie obserwowano znamienych statystycznie różnic. Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem każdego stopnia w grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie ipilimumabu odsetki chorych z niedoczynnością tarczycy (OR=1,66 [95%CI: 1,03; 2,65]), nadczynnością tarczycy (OR=2,09 [95%CI: 1,17; 3,74]) oraz zaburzeniami funkcji tarczycy (OR=1,78 [95%CI: 1,24; 2,54]). Stosowanie ipilimumabu związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem biegunki, świądu, wysypki, nudności, bólu głowy, bólu brzucha, podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższonego stężenia aminotransferazy asparaginowej, wysypki grudkowej, zapalenia przysadki, gorączki, zapalenia jelita grubego, zaburzeń funkcji przysadki, zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby. Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [REDAKTOWANO]

Zdaniem Agencji rozpatrywanym przypadkiem nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ brak jest refundowanego komparatora stosowanego w ramach terapii adjuwantowej.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 139 953 PLN.

W wariacie podstawowym analizy, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto niwolumabu ustalić na poziomie:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [REDAKTOWANO] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [REDAKTOWANO] – cena hurtowa brutto).

W ramach obliczeń Agencji oszacowano, że stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z [REDAKTOWANO]

Uwzględniając obliczenia Agencji, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto niwolumabu ustalić na poziomie:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [REDAKTOWANO] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [REDAKTOWANO] – cena hurtowa brutto).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie obliczeń wnioskodawcy można stwierdzić, że refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDAKTOWANO]

W wariacie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDAKTOWANO]

Analiza wrażliwości wykazała, że bez względu na przyjęty wariant, refundacja niwolumabu w docelowej populacji jest związana z [REDAKTOWANO]

Na podstawie obliczeń Agencji (uwzględnienie aktualnych cen leków, na podstawie danych DGL ze stycznia 2019 r.) można stwierdzić, że refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [REDAKTOWANO]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (HAS 2018, NICE 2019, CADTH 2019, SMC 2018, IQWiG 2019), wszystkie pozytywne. Wszystkie rekomendacje odnosiły się do leczenia adjuwantowego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Należy podkreślić, że dokument HAS 2018 nie jest stricte rekomendacją refundacyjną, tylko decyzją tymczasową.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienia.
BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c).	TAK	Wnioskodawca uzupełnił analizy o wymagane dane.
Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienia.
Nie wszystkie przedłożone analizy zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). Stopień szczegółowości dla pozycji: „Seferyńska I. (2015) Autoreferat” uniemożliwia jednoznaczną identyfikację publikacji	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienia.
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)	TAK	Wnioskodawca uzupełnił analizy o wymagane dane.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;
- Nie przeprowadzono dodatkowych porównań z innymi komparatorami, m. in. pembrolizumabem, czy terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem;
- Z powodu braku danych nie przedstawiono danych odnośnie skuteczności praktycznej;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Coens 2017	Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bottomley A, Kotapati S, de Pril V, Testori A, Eggermont AM. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Mar;18(3):393-403. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30015-3. Epub 2017 Feb 3.
Eggermont 2015a	Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Nov 10;375(19):1845-1855. Epub 2016 Oct 7.
Eggermont 2015	Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurnath RK, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 May;16(5):522-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Jun;16(6):e262. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jun;17(6):e223.
Weber 2017	Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.
Weber 2018	Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). <i>Oncology</i> 36, no. 15, suppl:9502
Toor 2019	Toor K, Middleton M, R, Jansen, K, et al., Comparative efficacy and safety of Nivolumab (NIVO) versus other treatments for resected melanoma in adults A systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 167, 2019.</i>
Koruth 2019	Koruth, R, M, Sharma2, R, Kanters2, S, et al., Dabrafenib and Trametin b combination versus other intervention as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: A network meta-analysis. <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 126, 2019.</i>
Shoushtari 2018	Shoushtari, Alexander Noor, et al. "Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as an adjuvant therapy for resected melanoma." (2018): 9593-9593.
Hemstock 2019	Hemstock M, Roskell N, Kotapati S, Moshyk A and Amadi A. Quality of life indirect treatment comparisons of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for melanoma. 15th International Congress of The Society for Melanoma Research. Manchester, England. 24-27 October 2018. https://www.societymelanomaresearch.org/docs/congress/congress_abstracts_2018.pdf
Hemstock 2019a	Hemstock M, Roskell N, Gooden K, Kotapati S and Amadi A. Evaluating the relative efficacy of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for melanoma using multiple methods of indirect treatment comparison. 15th International Congress of The Society for Melanoma Research. Manchester, England. 24-27 October 2018. https://www.societymelanomaresearch.org/docs/congress/congress_abstracts_2018.pdf
Batteson 2019	Batteson, R., et al. "PRM21-MODELLING SURVIVAL OF PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED ADVANCED MELANOMA WITH ADJUVANT TREATMENT OF NIVOLUMAB VERSUS OBSERVATION." <i>Value in Health</i> 21 (2018): S359.
CADTH 2019	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10147NivolumabMelanoma%28Adjuvant%29_in_CGR_NOREDACT_Post_04Jan2019_final.pdf
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/TA558
TGA 2018	https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-nivolumab-180806.docx
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316], https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10286/documents/committee-papers
SMC 2018	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3958/nivolumab-opdivo-final-nov-2018-for-website.pdf
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
EDF/EADO/EORTC 2016	https://www.eado.org/medias/Content/Files/2016-Garbe-EurGuidlineMelanoma-EJC.pdf
ESMO 2015	https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma, Version 1.2019.
NICE 2015	https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta558/resources/nivolumab-for-adjuvant-treatment-of-completely-resected-melanoma-with-lymph-node-involvement-or-metastatic-disease-pdf-82607028591301

Rutkowski / Stanowisko ekspertów 2017	https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/56866/42764
SIGN 2017	https://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf
Pozostałe publikacje	
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci 13(1):191–200.
Harlan 2011	Harlan LC, Lynch CF, Ballard-Barbash R, Zeruto C. Trends in the treatment and survival for local and regional cutaneous melanoma in a US population-based study. Melanoma Res 2011;21(6):547-54.
Mohr 2017	Mohr P. Adjuvant Therapy: What Is the Standard? American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2017.
Rutkowski 2017	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. Oncol Clin Pract 2017; 13: 241–258. DOI: 10.5603/OCP.2017.0038.
Middleton 2017	Middleton, M. R., M. B. Atkins, et al. (2017). Societal Preferences for Adjuvant Melanoma Health States: Uk and Australia. BMC Cancer 17(1).
Eggermont 2016	Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2016). Prolonged Survival in Stage Iii Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 375(19): 1845-55.
Gershenwald 2017	Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492.
Agarwala 2017	Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, Rao UN, Tarhini AA, Cohen GI, Reintgen DS, Evans TL, Brell JM, Albertini MR, Atkins MB, Dakhil SR, Conry RM, Sosman JA, Flaherty LE, Sondak VK, Carson WE, Smylie MG, Pappo AS, Kefford RF, Kirkwood JM. Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon-α-2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a (microscopic) Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):885-892.
Suciu 2018	Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen TT, Wheatley K, Ives N, de Schaetzen G, Efendi A, Buyse M. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. J Natl Cancer Inst. 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx133.
Michalska-Jakubus 2006	Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak – epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. Borgis - Medycyna Rodzinna 2006;2:45-53. http://www.czytelniamedyczna.pl/444,czerniak-epidemiologia-etiotogeneza-i-rokowanie.html , dostęp: 25.10.2018 r.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [redacted], Warszawa, listopad 2018;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [redacted], Warszawa, listopad 2018;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [redacted], Warszawa, listopad 2018;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [redacted], Warszawa, listopad 2018;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka”, [redacted], Warszawa, listopad, 2018.
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4331.8.2019.PW_PK.9: „Niwolumab (Opdivo) w leczeniu uzupełniającym czerniaka, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań”, [redacted], Warszawa 2019.