



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu
z Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu:
czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)**
**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.12.2020
Nr: OT.422.13.2020

Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	Ang. American Joint Committee on Cancer
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CVD	Terapia cisplatyna/winblastyna/dekarbazyna
DCR	Odsetek kontroli choroby (ang. disease control rate)
DoDC	Długość kontroli choroby (ang. duration of disease control)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	Ang. European Society For Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IL	Interleukina
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	Ang. National Comprehensive Cancer Network
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Ang. National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	Rak nerkowokomórkowy
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SCCHN	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck)
SD	Stabilna choroba (ang. stable disease)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse events)
Y-VEC	Talimogen laherparepwek

UE

Unia Europejska

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.1.4. Dodatkowe informacje	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	19
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	20
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
8. Piśmiennictwo	28
9. Załączniki.....	29
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	29
9.2. Diagram selekcji badań	32

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 04.02.2020 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab), we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami do żołądka i tkanek miękkich (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjenci po leczeniu operacyjnym, leczeni uprzednio radioterapią, pembrolizumabem bez efektu, a także ipilimumabem z bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną i radiologiczną utrzymującą się przez ponad rok, obecnie w stanie progresji. W związku z powyższym niniejsze opracowanie dotyczy pacjentów kwalifikujących się do 3. linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry.

Zgodnie z ChPL Opdivo i ChPL Yervoy, skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem jest wskazane do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych, tym samym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym. Jednakże jak podano w ChPL powyższych produktów rejestracja tej terapii odbyła się na podstawie wyników dwóch badań klinicznych (badania III fazy CA209067 i badania II fazy CA209069), w których uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka. Tym samym terapię niwolumabem i ipilimumabem w powyższych badaniach stosowano w I linii leczenia choroby zaawansowanej.

Skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem było oceniane w Agencji w 2017 roku w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)". Powyższa ocena dotyczyła pacjentów chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego, nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach powyższego programu lekowego za zasadną.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest refundowany w ramach 5 programów lekowych, natomiast produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) jest refundowany w ramach jednego programu lekowego. Oba produkty w monoterapii są refundowane w leczeniu czerniaka w ramach programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Jednakże niwolumab w powyższym programie może być stosowany u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych albo nieskuteczne leczonych wcześniej jedną terapią systemową czerniaka oraz nieleczonych wcześniej za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1, natomiast ipilimumab może być stosowany u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych nieskuteczne leczonych wcześniej jedną terapią systemową czerniaka. W treści programu lekowego zarówno dla ipilimumabu jak i niwolumabu wskazano, że niwolumab/ipilimumab nie może być stosowany z innym przeciwciałem monoklonalnym, z inhibitorem kinazy BRAF oraz z inhibitorem kinazy MEK.

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry; C43.9 – czerniak złośliwy skóry, nieokreślony) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682). Odsetki przeżyć 5-letnich w IV stopniu zaawansowania wynoszą <10%, w przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii prof. Rutkowskiego *nie ma wskazań do refundacji proponowanego leczenia po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem lub ipilimumabem.*

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa retrospektywne badania wieloośrodkowe, które odnosiły się do zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pacjentów z przerzutowym

czerniakiem skóry po wcześniejszej terapii lekiem z grupy anty-PD-1: Parakh 2018 (N=45) oraz Zimmer 2017 (N=84). Jedynie w badaniu Zimmer 2017 była grupa kontrolna, którą stanowił ipilimumab w monoterapii.

W badaniu Parakh 2018 jedynie 19 (42%) pacjentów przed włączeniem terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem otrzymało lek z grupy anty-PD-1 lub anty-CTLA-4, spośród nich 14 (78%) osób otrzymało pembrolizumab, a 4 (22%) niwolumab. Wśród pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab 3 chorych wcześniej było leczonych ipilimumabem, a jeden pacjent otrzymał ipilimumab jako II linię terapii po pembrolizumabie.

W badaniu Zimmer 2017 w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem 24 (65%) chorych stosowało wcześniej pembrolizumab, a 13 (35%) chorych stosowało niwolumab. Wśród pacjentów uprzednio stosujących terapię anty-PD-1 16 (43%) chorych stosowało również ipilimumab. Co najmniej 2 terapie przed zastosowaniem skojarzenia niwolumab+ipilimumab stosowało 24% pacjentów, a 52% stosowało 3 terapie lub więcej.

W badaniu Parakh 2018 mediana OS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 17,4 mies. (95% CI: 7,1; nie osiągnięto górnej granicy przedziału), a w grupie chorych leczonych wcześniej terapią anty-PD-1 wyniosła 7,3 mies. W badaniu Zimmer 2017 odsetek rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab; N=37) wyniósł 55% (95% CI: 26; 76).

W badaniu Parakh 2018 mediana PFS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 5,8 mies. (95% CI: 2,9; 14,1 mies.), a w grupie chorych leczonych wcześniej immunoterapią wyniosła 4,9 mies. W badaniu Zimmer 2017 mediana PFS w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) wyniosła 2 mies. (95% CI: 1,9; 3).

W badaniu Parakh 2018, w podgrupie pacjentów którzy stosowali wcześniej lek z grupy anty-PD-1 lub anty-CTLA-4 (N=18), odpowiedź na leczenie (CR+PR) terapią niwolumabem + ipilimumabem stwierdzono u 33% pacjentów, a kontrolę choroby (CR+PR+SD) stwierdzono u 50% pacjentów. Natomiast w badaniu Zimmer 2017, wśród pacjentów z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczonych terapią skojarzoną (N=30) odpowiedź na leczenie (CR+PR) stwierdzono u 23%, a kontrolę choroby (CR+PR+SD) stwierdzono u 38%.

Prof. Rutkowski, ankietowany przez Agencję, przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „*Nie ma żadnych dowodów, że zastosowaniem skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem (anty-PD-1 z anty-CTLA-4) po zastosowaniu łącznie w sekwencji anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (odpowiednio u tego chorego pembrolizumabu i ipilimumabu) jest uzasadnione z punktu widzenia korzyści klinicznych, jest za to wysoce toksyczne.*”

Dostępne w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy dane wskazują, że działania niepożądane skojarzenia niwolumabu (1 mg/kg mc) z ipilimumabem (3 mg/kg mc) występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zmiany w wynikach badań morfologicznych i biochemicznych krwi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Opdivo i leku Yervoy. Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii został oceniona przez EMA na etapie rejestracji i uznany za dodatni. Jednakże EMA zaleca, aby korzyści z zastosowania leczenia skojarzonego były rozważane mając na uwadze potencjalny wzrost toksyczności w poszczególnych przypadkach pacjentów leczonych w praktyce klinicznej oraz przy dokładnej ocenie stanu pacjenta i charakterystyki choroby.

W opinii Prof. Rutkowskiego *nie ma danych na korzyści terapeutyczne z proponowanego leczenia w tej sekwencji terapii (zastosowanie skojarzenia niwolumabem i ipilimumabem po zastosowaniu w sekwencji anty-PD-1 i anty-CTLA-4, w ocenianym wskazaniu odpowiednio pembrolizumabu i ipilimumabu – przypis analityka), choć sama kombinacja jest bardzo wartościową opcją terapeutyczną.*

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie ze zleceniem MZ wnioskowana terapia ma zostać zastosowana w III linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry. Prof. Rutkowski ankietowany przez Agencję jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: chemioterapię lub BSC.

Wytyczne PTOK 2019 wskazują, że u chorych z czerniakiem w stadium rozsiewu postępowanie terapeutyczne powinno być indywidualne. W wytycznych NCCN 2020 oraz ESMO 2019 zaznaczono, że w przypadku II i kolejnych linii leczenia zaawansowanego czerniaka wybór terapii ściśle zależy od wcześniejszego leczenia i zalecono m.in. włączenie pacjentów do badań klinicznych, ponowne zastosowanie immunoterapii, zastosowanie chemioterapii, leczenie paliatywne.

Chemioterapia nie może stanowić komparatora zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, gdyż w leczeniu czerniaka w ramach katalogu chemioterapii refundowanych jest szereg leków.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE], a lekiem Yervoy [REDAKTOWANE]. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE], lekiem Yervoy wyniesie [REDAKTOWANE] a terapii skojarzonej wyniesie [REDAKTOWANE].

Zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w zleceniu MZ, zakładane jest podanie 4 cykli leczenia skojarzonego. Koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej wskazany w zleceniu MZ [REDAKTOWANE]

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Prof. Rutkowski ankietowany przez Agencję wskazał, że brak jest pacjentów o charakterystyce przedstawionej w zleceniu MZ (progresja po zastosowaniu w sekwencji leku anty-PD1 i anty-CTLA-4), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby być zastosowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet. Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy na 1 pacjenta przedstawiono powyżej.

2. Problem decyzyjny

Pismami z dnia 04.02.2020 r., znak PLD.4530.207.2020.1.AB oraz znak PLD.4530.209.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 04.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 4 ml w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiolka á 10 ml i 40 ml we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjenci po leczeniu operacyjnym, leczeni uprzednio radioterapią, pembrolizumabem bez efektu, a także ipilimumabem z bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną i radiologiczną utrzymującą się przez ponad rok, obecnie w stanie progresji (przerzuty do żołądka i tkanek miękkich). W związku z powyższym niniejsze opracowanie dotyczy pacjentów kwalifikujących się do 3 linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry.

Skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem było oceniane w Agencji w 2017 roku w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" [AOTMiT BIP 186/2017]. Powyższa ocena dotyczyła pacjentów chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego, nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach powyższego programu lekowego za zasadną [SRP 21/2018, RPA 20/2018].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest aktualnie refundowany w ramach 5 programów lekowych, w tym w ramach programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Do leczenia Opdivo w ramach programu B.59 kwalifikują się pacjenci z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny) lub IV (uogólniony): nieleczeni wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne leczeni wcześniej jedną terapią systemową czerniaka oraz nieleczeni wcześniej za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1. Natomiast produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) jest aktualnie refundowany w ramach jednego, programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Do leczenia Yervoy kwalifikują się pacjenci z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny) lub IV (uogólniony) nieskuteczne leczeni wcześniej jedną terapią systemową czerniaka. W treści programu lekowego zarówno dla ipilimumabu jak i niwolumabu wskazano, że niwolumab/ipilimumab nie może być stosowany z innym przeciwciałem monoklonalnym, z inhibitorem kinazy BRAF oraz z inhibitorem kinazy MEK.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry; C43.9 – czerniak złośliwy skóry, nieokreślony) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego [Szczeklik 2018].

Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. Zachorowalność na czerniaki jest największa w Australii (25,3/100 000 u kobiet i 28,9/100 000 u mężczyzn). Mediana wieku zachorowania wynosi 51 lat. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną szybko (odpowiednio 10% i 8% rocznie), w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie [Szczeklik 2018].

W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682). [Szczeklik 2018].

Rokowanie

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.

Odsetki przeżyć 5-letnich zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i w stopniu IV (najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach) wynoszą <10% [Szczeklik 2018]. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies. [raport OT.4331.11.2017].

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są: stan sprawności, lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [PTOK 2019].

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano wyłącznie jedną opinię ekspercką od prof. P. Rutkowskiego. Prof. Rutkowski nie odniósł się do skutków następstw ocenianego wskazania, jednakże zaznaczył, że *nie ma wskazań do refundacji proponowanego leczenia po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem lub ipilimumabem*.

Obecność przerzutów odległych u chorych na czerniaka wiąże się ze złym rokowaniem [PTOK 2019]. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies. [raport OT.4331.11.2017].

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Opdivo]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml – fio ka á 4 ml.
Wnioskowane wskazanie	Czerniak skóry z przerzutami do żołądka i tkanek miękkich (ICD-10: C43.9) po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem (brak efektu) oraz ipilimumabem (bardzo dobra odpowiedź kliniczna i radiologiczna)
Wskazania zarejestrowane	<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 ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> 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.</p> <p>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 szp ku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy 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 płaskonabłonkowego 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>
Wnioskowane dawkowanie	1 mg/ kg m.c. co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie 240 mg co 2 tygodnie
Droga podania	Podanie dożylnie

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące
---	------------

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Yervoy]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiolka á 10 ml i 40 ml.
Wnioskowane wskazanie	Czerniak skóry z przerzutami do żołądka i tkanek miękkich (ICD-10: C43.9) po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem (brak efektu) oraz ipilimumabem (bardzo dobra odpowiedź kliniczna i radiologiczna)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u> YERVOY w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.</p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>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 tyko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p>
Wnioskowane dawkowanie	3 mg/ kg m.c. co 3 tygodnie
Droga podania	Podanie dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Jednakże w ChPL powyższych produktów podano, że skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka oceniono w dwóch badaniach: badaniu III fazy CA209067 i badaniu II fazy CA209069. W obu badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzonym, nieoperacyjnym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania, którzy nie otrzymywali wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka. Tym samym terapię niwolumabem i ipilimumabem w powyższych badaniach stosowano w I linii leczenia.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii skojarzonej nivolumabem i ipilimumabem we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z przerzutowym czerniakiem skóry w stanie progresji leczenia wcześniej w sekwencji lekiem anti-PD-1 i anti-CTLA-4 z powodu choroby uogólnionej; w przypadku nieodnalezienia dowodów ściśle odpowiadających zdefiniowanej populacji do analizy będą kwalifikowane badania dotyczące szerszej populacji	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków (w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości)	brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania 2 retrospektywne badania wieloośrodkowe: Parakh 2018 oraz Zimmer 2017, których charakterystykę podano w tabeli poniżej.

Ponadto w ramach wyszukiwania odnaleziono badanie kliniczne fazy II NCT02731729 „Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy” przeprowadzone z udziałem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w stanie progresji po wcześniejszej terapii lekami anti-PD-1 lub anti-PD-L1, które w czasie prac nad niniejszym raportem nie miało opublikowanych wyników (źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02731729>).

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Parakh 2018 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<p>- retrospektywne badanie wieloośrodkowe przeprowadzone w Australii</p> <p>- cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem u pacjentów z przerzutowym czerniakiem leczonych w praktyce klinicznej</p> <p>- okres, z którego zbierano dane: 06.2016-05.2017</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 8.7 mies. (zakres: 0,33–25,9 mies.)</p> <p>- interwencja: niwolumab (1 mg/kg mc) + ipilimumab (3 mg/kg mc) dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie niwolumab w monoterapii (3mg/ kg mc) co 2 tygodnie; 28 (62%) pacjentów otrzymało wszystkie 4 dawki terapii skojarzonej, w tej grupie mediana dawek podtrzymujących niwolumabu wyniosła 8 (53% osób pozostawało na leczeniu w trakcie analizy danych)</p>	<p>Pacjenci z przerzutowym czerniakiem leczeni terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem, N=45.</p> <p><u>Charakterystyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w stadium M1c (wiele przerzutów poza klatkę piersiową do jednego lub kilku narządów): n=44 (98%) pacjenci w stadium M1b (jeden przerzut poza klatkę piersiową, włączając przerzuty do nieregionalnego węzła chłonnego): n=1 (2%) pacjenci stosujący wcześniej lek z grupy anti-PD-1: 19 (42%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab: n=14 (31%), niwolumab: n=4 (9%), ponadto 1 pacjent otrzymał niwolumab jako adjuwant* pacjenci stosujący wcześniej ipilimumab: n=4 (9%), w tym 3 otrzymali ipilimumab jako I linię terapii a jeden pacjent jako II linię terapii po pembrolizumabie <p>*w publikacji jest niespójność danych w części opisowej i tabeli</p>	<ol style="list-style-type: none"> Odsetek kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) definiowany jako: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR), odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR), stabilna choroba (ang. stable disease, SD); Odsetek ogólnej odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) definiowany jako: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR), odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR). przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)
Zimmer 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak dodatkowego finansowania badania	<p>- retrospektywne badanie wieloośrodkowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Europie</p> <p>- cel badania: opis charakterystyki populacji i skuteczności zastosowanej terapii</p> <p>- okres, z którego zbierano dane: 01.2010-06.2016</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 4 miesiące (zakres: 1-12 mies.) w grupie terapii skojarzonej oraz 6 miesięcy (zakres: 1-63) w grupie ipilimumabu w monoterapii</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa monoterapii: ipilimumab 3 mg/ kg co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=47) Grupa terapii skojarzonej: ipilimumab (1 mg/ kg lub 3 mg/ kg) + niwolumab (3 mg/ kg lub 1 mg/kg) przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca niwolumabem w monoterapii (3 mg/ kg co 2 tygodnie) (N=37) <ul style="list-style-type: none"> ipilimumab 1 mg/kg + niwolumab 3 mg/kg (N=5) ipilimumab 3 mg/kg + niwolumab 1 mg/kg (N=32) <p>W grupie terapii skojarzonej 22 (59%) pacjentów otrzymało 4 dawki terapii skojarzonej; 10 pacjentów (27%) pozostawało na</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanych czerniakiem leczeni ipilimumabem w monoterapii lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem po wcześniejszym niepowodzeniu terapii lekiem z grupy anti-PD-1, N=84.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny czerniak w stadium III lub IV wg 7. edycji kryteriów AJCC przyjęcie co najmniej 1 dawki ipilimumabu lub niwolumabu i ipilimumabu w badaniu lub poza nim udokumentowana progresja na wcześniejszej terapii lekiem z grupy anti-PD-1 wg kryteriów RECIST 1.1 <p><u>Grupa monoterapii ipilimumabu: N=47</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z czerniakiem skóry: n=36 (77%) pacjenci w stadium IV, M1c: n=47 (100%) pacjenci stosujący wcześniej pembrolizumab: n=25 (53%) pacjenci stosujący wcześniej niwolumab: n=22 (47%) pacjenci stosujący wcześniej ipilimumab, n=12 (26%) pacjenci stosujący wcześniej 1 terapię (55%), 2 terapię (15%), 3 lub więcej terapii (30%) <p><u>Grupa terapii skojarzonej: N=37</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z czerniakiem skóry: n=25 (68%) pacjenci w stadium IV, M1: n=35 (97%) 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, długość kontroli choroby (ang. duration of disease control, DoDC) zdefiniowana jako czas od pierwszej kontroli choroby (np.: odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR, stabilizacja choroby – SD) do wystąpienia progresji, przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS), przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>leczeniu w trakcie analizy danych.</p> <p>W grupie ipilimumabu 25 (53%) pacjentów otrzymało wszystkie 4 dawki terapii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci stosujący wcześniej pembrolizumab: n=24 (65%) • pacjenci stosujący wcześniej niwolumab: n=13 (35%) • pacjenci stosujący wcześniej ipilimumab, n=16 (43%) • pacjenci stosujący wcześniej 1 terapię (24%), 2 terapie (24%), 3 lub więcej terapii (52%). <p>Obie grupy różniły się statystycznie istotnie między sobą pod względem: wieku, odsetka osób z mutacją BRAF V600, odsetka osób stosujących terapię systemową pomiędzy zakończeniem terapii lekiem anti-PD-1 a rozpoczęciem terapii niwolumab + ipilimumab / ipilimumab w monoterapii (41% vs 11%).</p>	

Odnalezione badania charakteryzowały się następującymi ograniczeniami:

- odnalezione dowody stanowią badania retrospektywne, które charakteryzują się niższą jakością niż badania klinicznie i prospektywne badania obserwacyjne,
- w żadnym z zakwalifikowanych badań komparatorem terapii skojarzonej nie był przyjęty w ramach analizy komparator, czyli najlepsza terapia wspomagająca; tylko jedno odnalezione badanie było badaniem porównawczym (Zimmer 2017), w którym komparatorem wnioskowanej terapii był ipilimumab w monoterapii,
- na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach nie można stwierdzić ilu pacjentów w zakwalifikowanych badaniach jest zgodnych z populacją docelową niniejszego raportu (pacjenci z przerzutowym czerniakiem skóry stosujący terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem po wcześniejszej sekwencyjnej terapii pembrolizumabem i ipilimumabem); w żadnym z włączonych badań nie zaprezentowano oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w III linii;
- w części opisowej publikacji Parakh 2018 podano, że jedynie 19 (42%) pacjentów przed włączeniem terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem otrzymało lek z grupy anti-PD-1 lub anti-CTLA-4, spośród nich 14 (78%) osób otrzymało pembrolizumab. Wśród pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab, 3 chorych wcześniej było leczonych ipilimumabem. W badaniu Parakh 2018 wszyscy pacjenci mieli chorobę przerzutową, jednak nie wskazano ilu pacjentów miało czerniaka skóry, ponadto 18 (40%) pacjentów otrzymało terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w I linii leczenia uogólnionego czerniaka, natomiast 15 (33%) otrzymało terapię skojarzoną po terapii dabrafenibem i trametynibem;
- w badaniu Zimmer 2017 w grupie chorych stosujących terapię skojarzoną pacjenci z czerniakiem skóry stanowili (n=25) 68%, a pozostali chorzy mieli czerniaka błon śluzowych, gałki ocznej lub inny typ czerniaka; ponadto w grupie stosujących terapię skojarzoną pacjenci, którzy otrzymali wcześniej pembrolizumab (n=24) stanowili 65%; a 9 (24%) chorych przyjmowało wcześniej 2 terapie;
- dawkowanie niwolumabu i ipilimumabu z badania Zimmer 2017 mogło odbywać się według 2 schematów (niwolumab 1 mg/ kg mc + ipilimumab 3 mg/ kg mc lub niwolumab 3 mg/ kg mc + ipilimumab 1 mg/ kg mc), a zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy wybór schematu dawkowania może wpływać na częstość występowania niektórych działań niepożądanych.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Analiza skuteczności

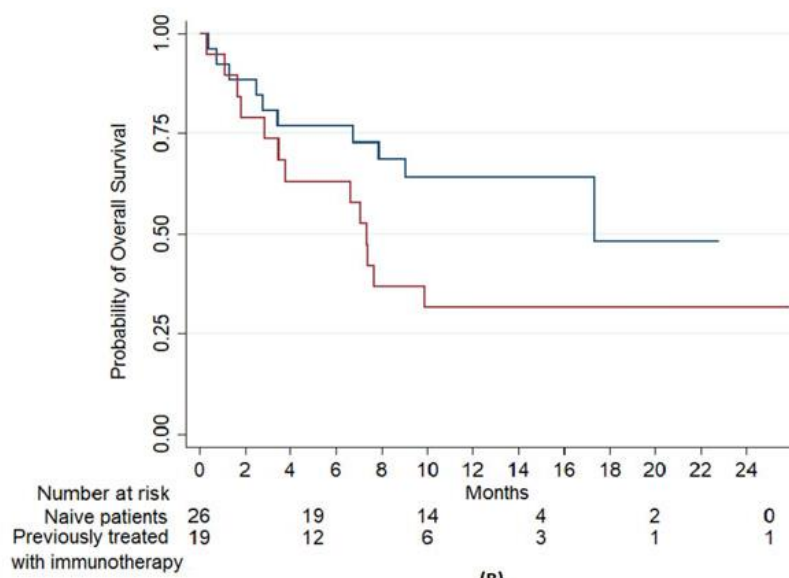
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań Parakh 2018 oraz Zimmer 2017 dot. skuteczności leczenia chorych z przerzutowym czerniakiem terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab w ramach co najmniej II linii terapii. Jeśli było to możliwe wyniki przedstawiono dla populacji zawężonej - najbardziej odpowiadającej populacji docelowej. W badaniu Parakh 2018 przedstawiono wyniki skuteczności terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem u pacjentów leczonych wcześniej terapią anti-PD-1 lub anti-CTLA-4 (N=19), podczas gdy pełna populacja (N=45) obejmowała również chorych leczonych terapią

skojarzoną w pierwszej linii. W badaniu Zimmer 2017 część wyników (dotyczących odpowiedzi na terapię) przedstawiono dla populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub czerniakiem niewiadomego pochodzenia (wyłączono chorych, u których wystąpił czerniak błon śluzowych lub czerniak gałki ocznej).

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

W badaniu Parakh 2018 mediana OS wyniosła 17,4 mies. (95% CI: 7,1; nie osiągnięto górnej granicy przedziału) i była dłuższa u pacjentów, którzy byli leczeni w I linii w porównaniu do mediany OS u pacjentów leczonych wcześniej terapią anti-PD-1 (17,4 mies. vs 7,3 mies., $p=0,06$), co przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Mediana OS u pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab z powodu przerzutowego czerniaka w I linii (linia niebieska, górna) lub po wcześniejszej terapii anti-PD-1 (linia czerwona, dolna) (źródło: badanie Parakh 2018)

W badaniu Zimmer 2017 współczynnik rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) wyniósł 55% (95% CI: 26; 76). W tym samym badaniu współczynnik rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii wyniósł 54% (95% CI: 35; 70).

Parametry takie jak: najlepsza uzyskana odpowiedź na wcześniejsze leczenie terapią anti-PD-1, zastosowanie badanej terapii sekwencyjnie po niepowodzeniu terapii lekiem z grupy anti-PD-1 oraz liczba linii wcześniejszego leczenia nie miały wpływu na OS w obu opisanych grupach.

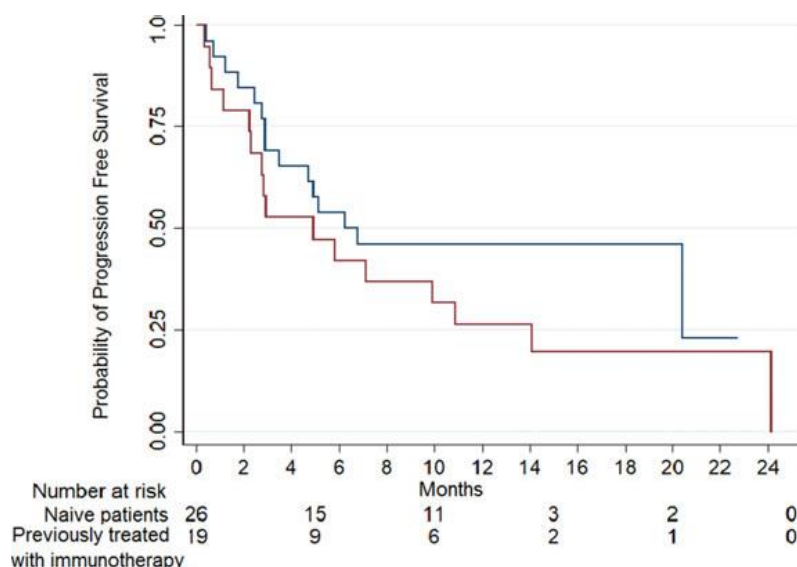
Jakość życia

Jakość życia nie była przedmiotem oceny w badaniach Parakh 2018 i Zimmer 2017.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie wolne od progresji

W badaniu Parakh 2018 mediana PFS wyniosła 5,8 mies. (95% CI: 2,9; 14,1 mies.). Mediana PFS była dłuższa u pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabu i ipilimumabu w I linii niż u pacjentów, którzy otrzymali terapię skojarzoną po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia (6,2 vs 4,9 mies.), ale różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,2$). Na rysunku poniżej przedstawiono porównanie mediany PFS w zależności od linii terapii z badania Parakh 2018.



Rysunek 2. Mediana PFS u pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab z powodu przerzutowego czerniaka w I linii (linia niebieska, górna) lub po wcześniejszej terapii anti-PD-1 (linia czerwona, dolna) (źródło: badanie Parakh 2018)

W badaniu Zimmer 2017 mediana PFS w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) wyniosła 2 mies. (95%CI: 1,9; 3). W grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii mediana PFS wyniosła 3 mies. (95%CI: 2,8; 3,8).

Długość kontroli choroby

W badaniu Zimmer 2017 mediana długości kontroli choroby w grupie leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) nie została uzyskana. W grupie leczonych ipilimumabem w monoterapii mediana długości kontroli choroby wyniosła 7 mies. (95%CI: 2,8 - 22,8 mies.).

Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki stosowania terapii skojarzonej (niwolumab + ipilimumab) oraz ipilimumabu w monoterapii w postaci najlepszej osiągniętej odpowiedzi na leczenie w badaniu Zimmer 2017 w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub czerniakiem niewiadomego pochodzenia (wyłączono chorych, u których wystąpił czerniak błon śluzowych lub czerniak gałki ocznej). Ponadto w poniżej tabeli przedstawiono wyniki z badania Parakh 2018 dotyczące najlepszej uzyskanej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) po wcześniejszej nieskutecznej terapii lekiem z grupy anti-PD-1 lub anti-CTLA-4.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie w badaniu Parakh 2018 i Zimmer 2017

Najlepsza uzyskana odpowiedź (best response)	Badanie Parakh 2018 N=18 (chorzy leczeni terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, którzy stosowali wcześniej lek z grupy anti-PD-1 lub anti-CTLA-4)	Badanie Zimmer 2017 N=30 (chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczeni terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab)	Badanie Zimmer 2017 N=40 (chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczeni ipilimumabem w monoterapii)
	n (%)	n (%)	n (%)
Odpowiedź całkowita (CR)	0 (0%)	1 (3%)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	6 (33%)	5 (17%)	6 (15%)
Stabilna choroba (SD)	3 (17%)	4 (13%)	9 (23%)
Progresja choroby (PD)	brak danych	16 (54%)	21 (52%)
Nieвозможна do oceny	1 (5%)	4 (13%)	4 (10%)
Całkowity odsetek odpowiedzi, ORR (CR+PR)	6 (33%)	6 (23%)	6 (17%)

Najlepsza uzyskana odpowiedź (best response)	Badanie Parakh 2018 N=18 (chorzy leczeni terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, którzy stosowali wcześniej lek z grupy anty-PD-1 lub anty-CTLA-4)	Badanie Zimmer 2017 N=30 (chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczenia terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab)	Badanie Zimmer 2017 N=40 (chorzy z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczenia ipilimumabem w monoterapii)
	n (%)	n (%)	n (%)
Odsetek kontroli choroby, DCR (CR+PR+SD)	9 (50%)	10 (38%)	15 (42%)

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji pacjentów biorących udział w terapii (bez wyodrębnienia subpopulacji najbardziej odpowiadających populacji docelowej).

Zgony

W badaniu Parakh 2018 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu Parakh 2018 u 40 (88%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z czego u ponad połowy chorych były to zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4. Terapię niwolumabem i ipilimumabem z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 44% leczonych.

W badaniu Zimmer 2017, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, 15 pacjentów otrzymało mniej niż 4 dawki niwolumabu i ipilimumabu i zakończyło terapię wcześniej. Spośród nich, u 10 (66%) pacjentów powodem dyskontynuacji terapii była progresja choroby, a u 5 (33%) toksyczność terapii. W grupie chorych stosujących ipilimumab w monoterapii 21 pacjentów (45%) zakończyło terapię wcześniej z uwagi na działania niepożądane lub pogorszenie stanu zdrowia.

Tabela 6. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia/działania niepożądane w badaniu Parakh 2018 i Zimmer 2017

Punkt końcowy	Badanie Parakh 2018 N=45	Badanie Zimmer 2017	
	n (%)	niwolumab + ipilimumab, N=37 n (%)	ipilimumab, N=47 n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	40* (88%)	brak danych	brak danych
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ciężkie TRAEs)	22 (49%)*	brak danych	brak danych
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	20* (44%)	brak danych	brak danych
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	brak danych	5 (14%)	21 (45%) pacjentów przerwało z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub działania niepożądanego

Skróty: TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)

* obliczenia własne analityków Agencji

**całkowita liczba pacjentów, którzy zakończyli wcześniej terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub progresji choroby wyniosła n=15 (41%)

W badaniu Parakh 2018 najczęściej występującym działaniem niepożądanym o jakimkolwiek stopniu nasilenia było zmęczenie, które wystąpiło u 56% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4 były: biegunka lub zapalenie jelita grubego (27%), zapalenie wątroby, zapalenie płuc i powikłania dermatologiczne.

W badaniu Zimmer 2017 nie podano najczęściej występujących działań niepożądanych.

3.1.4. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. Rutkowski, ankietowany przez Agencję, przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności ocenianej technologii lekowej:

„Nie ma żadnych dowodów, że zastosowaniem skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem (anty-PD-1 z anty-CTLA-4) po zastosowaniu łącznie w sekwencji anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (odpowiednio u tego chorego pembrolizumabu i ipilimumabu) jest uzasadnione z punktu widzenia korzyści klinicznych, jest za to wysoce toksyczne.

Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano, że połączenie 2 leków (ipilimumabu z niwolumabem) wykazywało istotnie wyższą skuteczność przeciwnowotworową niż ipilimumab lub niwolumab w monoterapii, ale w pierwszej linii. Wyniki badania III fazy (CA209-067 — CheckMate 067), w którym porównywano skuteczność połączenia niwolumabu z ipilimumabem v. niwolumab v. ipilimumab u chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym/rozsiewie, którzy nie byli wcześniej leczeni wskazują, że najwyższe odsetki odpowiedzi uzyskano w grupie, w której podawano kombinację niwolumabu z ipilimumabem, następnie niwolumab, ipilimumab; wynosiły one odpowiednio 57,6%, 43,7% i 19%. Najdłuższy PFS wynosił 11,5 miesiąca (95% CI 8,9–16,7) i uzyskano go w grupie otrzymującej kombinację (są to — jak dotąd — najlepsze opublikowane wyniki leczenia w tej grupie chorych), w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii 2,9 miesiąca (95% CI 2,8–3,4) oraz niwolumabem w monoterapii (95% CI 5,1–9,7). Wyniki analiz przeżyć całkowitych (OS) wskazują również na poprawę przeżyć w grupie otrzymującej kombinację niwolumabu z ipilimumabem (odsetki 3-letnich OS: 58% dla ipilimumabu z niwolumabem vs. 52% dla monoterapii niwolumabem oraz 45% dla ipilimumabu; zaś 4-letnich OS: 53% dla ipilimumabu z niwolumabem vs. 46% dla monoterapii niwolumabem oraz 30% dla ipilimumabu;); mediana OS nie została osiągnięta jedynie w grupie chorych leczonych niwolumabem z ipilimumabem, i ostatecznie nie były one zależne od ekspresji PD-L1. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 21% chorych otrzymujących niwolumab, u 59% stosujących niwolumab i ipilimumab oraz u 28% leczonych ipilimumabem w monoterapii. Niezbędne jest podkreślenie, że wyniki leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem były lepsze niż dla niwolumabu w monoterapii lub ipilimumabu zarówno w grupie chorych na czerniaki o niskiej, jak i wysokiej ekspresji PD-L1.

W grupie o bardzo niekorzystnym rokowaniu – z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego – chorzy również odnoszą większą korzyść z agresywnego leczenia skojarzonego za pomocą ipilimumabu z niwolumabem ale jedynie bez wcześniejszego leczenia ipilimumabem lub anty-PD-1 - dane dotyczą pierwszej linii terapii.”

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Opdivo oraz ChPL Yervoy, działania niepożądane skojarzenia niwolumabu (1 mg/kg mc) z ipilimumabem (3 mg/kg mc) występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

ChPL Opdivo i ChPL Yervoy zgodnie podają, iż stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego (jak opisano w punkcie 4.4. ChPL Opdivo, występowały one częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii). Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia to głównie: zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, endokrynopatie.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Opdivo i leku Yervoy (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

Zdaniem Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP) korzyści płynące ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem pod względem wpływu na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) u pacjentów z czerniakiem z przerzutami przeważają nad ryzykiem. Dlatego CHMP uważa, że stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni. Jednakże CHMP zaleca, aby korzyści z zastosowania leczenia skojarzonego były rozważane mając na uwadze potencjalny wzrost toksyczności w poszczególnych przypadkach pacjentów leczonych w praktyce klinicznej oraz przy dokładnej ocenie stanu pacjenta i charakterystyki choroby [EMA_Opdivo 2016].

Ponadto CHMP wskazał, że korzyści obserwowane względem wpływu na PFS i OS (ang. overall survival, przeżycie całkowite) po zastosowaniu terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem w porównaniu zarówno do niwolumabu w monoterapii jak i ipilimumabu w monoterapii w ocenianej populacji uznaje się za klinicznie istotne. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej był zgodny z tym co zaobserwowano podczas monoterapii. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych. Niemniej jednak tolerancja i nasilenie zdarzeń niepożądanych były wyraźnie gorsze, ponieważ odnotowano znacznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 i ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z grupami leczonych monoterapią niwolumabem lub ipilimumabem. Ta wyższa toksyczność skutkowała wyższą częstością przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu leczonych terapią skojarzoną [EMA_Opdivo 2016, EMA_Yervoy 2018].

W opinii Prof. Rutkowskiego *nie ma danych na korzyści terapeutyczne z proponowanego leczenia w tej sekwencji terapii (zastosowanie skojarzenia niwolumabem i ipilimumabem po zastosowaniu w sekwencji anty-PD-1 i anty-CTLA-4, w ocenianym wskazaniu odpowiednio pembrolizumabu i ipilimumabu – przypis analityka), choć sama kombinacja jest bardzo wartościową opcją terapeutyczną.*

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 17.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z bazy publikacji medycznych Medline oraz w wyszukiwarki google.

W ramach niniejszego raportu opisano 3 najbardziej aktualne rekomendacje przygotowane przez: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2019 r. (tłumaczenie pracy Rutkowski 2019), National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz European Society for Medical Oncology z 2019 r., odnoszące się do leczenia czerniaka skóry. Opis informacji zawartych w odnalezionych wytycznych ograniczono do rekomendacji dotyczących leczenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry (zgodnie z populacją docelową). Ponadto w poniższym opisie wytycznych klinicznych skupiono się na zaleceniach leczenia chorych, u których nie potwierdzono mutacji w genie BRAF, z uwagi iż w zleceniu MZ nie zawarto informacji o obecności wspomnianej mutacji. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne kliniczne	
PTOK 2019 (tłumaczenie pracy Rutkowski 2019) (polskie) Konflikt interesów: brak informacji	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniakach skóry. Poniżej ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia. Z uwagi na wnioskowanie wskazanie (brak informacji o obecności mutacji BRAF) nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia ukierunkowanego molekularnie.</p> <p><i>Postęp w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, wiąże się z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (I, A). Nadal należy rozważać kwalifikowanie chorych na uogólnionego czerniaka do prospektywnych badań klinicznych.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dakarbazylna to jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (objektywna odpowiedź — 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 4 miesiące). Obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii (I, A).</i> <p>Immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab jest zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki – dawka 3 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki (I, A). Odsetek objektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (ok. 10%), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak charakteryzują się one wieloletnimi przeżyciami. Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z reakcjami autoimmunologicznymi (działania niepożądane w stopniach 3.–4. występują u ok. 20–25% chorych); • niwolumab w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie (I,A); • pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (I,A); • skojarzenie niwolumabu lub pembrolizumabu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (ipilimumabem) (I, B).

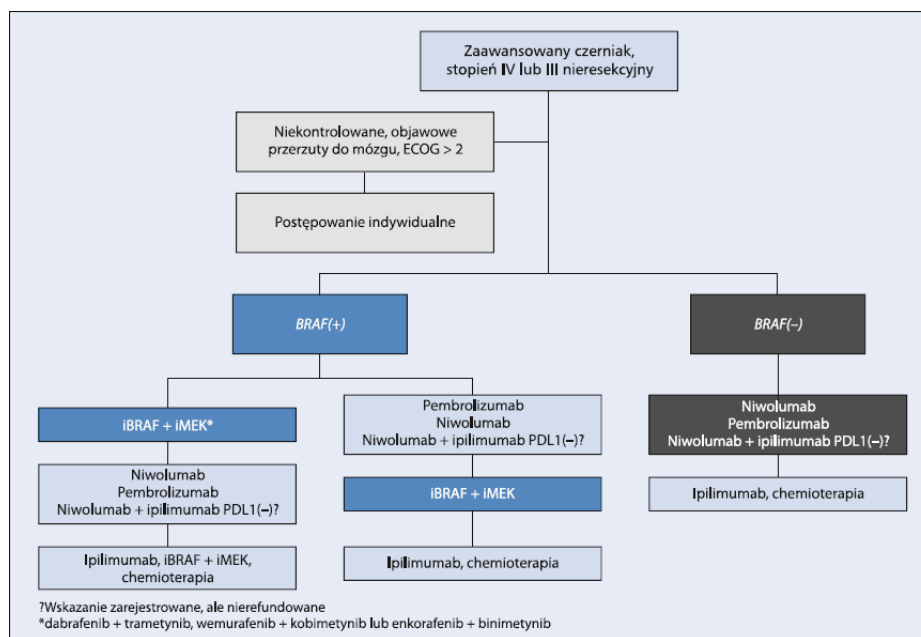
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Niwolumab i pembrolizumab wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%. Stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu wiąże się z odsetkiem przeżyć 2-letnich rzędu 50–60%, przy akceptowalnej toksyczności (ok. 15% w stopniu 3/4., czyli istotnie mniej niż w przypadku ipilimumabu), choć najcięższe objawy również dotyczą immunologicznych działań niepożądanych.</p> <p>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 najskuteczniejsza okazała się kombinacja tych leków (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 11,5 miesiąca). Kombinacja była najlepszą opcją w przypadku niskiej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (< 5%). W całej grupie chorych poprawa przeżyć po 3 latach dla leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią niwolumabem wyniosła jedynie 6% (58% vs. 52%). Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3–4. według CTCAE obserwowane były istotnie częściej w ramieniu otrzymującym leczenie skojarzone (56,5%), podczas gdy w ramieniu z niwolumabem było to 19%, a w ramieniu z ipilimumabem — 27%.</p> <p>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 rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii (I, A). Stosowanie terapii skojarzonej z anti-CTLA4 ma szczególne uzasadnienie u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do OUN (II, B).</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Zagraniczne wytyczne kliniczne	
<p>NCCN 2020 (amerykańskie) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu czerniaka skóry. Poniżej ograniczono się do opisu postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia lub choroby nieresekcyjnej. Z uwagi na wnioskowanie wskazanie (brak informacji o obecności mutacji BRAF) nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia ukierunkowanego molekularnie.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej</p> <p><u>I linia leczenia przerzutowego, nieoperacyjnego czerniaka skóry (terapię preferowane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia anti PD-1: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (siła rekomendacji - kategoria 1) ○ niwolumab (siła rekomendacji - kategoria 1) • terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem (siła rekomendacji - kategoria 1)¹ <p><u>II lub kolejne linie leczenia przerzutowego, nieoperacyjnego czerniaka skóry</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia anti PD-1: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab ○ niwolumab • terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem¹ <p>Inne schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab • wysokie dawki interleukiny 2 (IL-2)² <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab/ talimogen laherparepwek (T-VEC) (siła rekomendacji - kategoria 2B) • leki cytotoksyczne <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię cytotoksyczną można rozważyć w indywidualnych przypadkach, u pacjentów u których nie można zastosować immunoterapii lub terapii celowanej (z uwagi na progresję choroby na wcześniejszej terapii, nieakceptowalną toksyczność, choroby współistniejące),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ leki cytotoksyczne, które były stosowane z powodzeniem w monoterapii lub w skojarzeniu obejmują (choć nie ograniczają się do wymienionych): dekarbazyna, temozolomid, paklitaksel, paklitaksel związany albuminą, karboplatyna/paklitaksel, cisplatyna/winblastyna/dekarbazyna (CVD) (siła rekomendacji - kategoria 2B dla CVD) • imatynib w przypadku nowotworu z obecnością mutacji KIT • larotrectinib lub entrectinib w przypadku nowotworów wywołanych przez fuzje genów NTRK • binimetinib w przypadku nowotworów z obecnością mutacji NRAS, gdy doszło do progresji po wcześniejszej terapii inhibitorami punktów kontrolnych (siła rekomendacji - kategoria 2B)³ • należy rozważyć najlepszą terapię wspomagającą (BSC) w przypadku pacjentów w gorszym stanie sprawności. <p>¹ Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem związana jest z poprawą w zakresie ORR, PFS i OS w porównaniu z monoterapią ipilimumabem, kosztem istotnego zwiększenia toksyczności. Wpływ skojarzonej terapii niwolumabem i ipilimumabem na wyniki OS w porównaniu z niwolumabem jest niezny. Badanie III fazy niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem vs niwolumab w monoterapii vs ipilimumab w monoterapii zostało przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (jako I linia leczenia) cierpiących na nieresekcyjnego czerniaka stopnia III lub IV. Wskazania do zastosowania ww. skojarzenia obejmuje w porównaniu do monoterapii anti-PD1: pacjentów gotowych do podjęcia terapii o wysokim ryzyku toksyczności związanej z leczeniem; brak chorób współistniejących lub procesów autoimmunologicznych, które mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; pacjentów mających wsparcie rodziny/opiekuna, którzy zastosują się do zaleceń zespołu medycznego w zakresie postępowania z toksycznością leczenia; brak/ niskie stężenie PD-L1 w tkankach;</p> <p>² Wysokie dawki IL-2 nie powinny być stosowane u pacjentów z nieodpowiednim stanem organów wewnętrznych, u pacjentów ze złym stanem zdrowia lub nieleczonymi lub dającymi objawy przerzutami do mózgu. Terapia IL-2 może być rozważona u pacjentów z niewielkimi przerzutami do mózgu i bez znacznego obrzęku wokół guza (siła rekomendacji - kategoria 2);</p> <p>³ U pacjentów nieleczonych wcześniej lub u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii, binimetinib związany był z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie na poziomie 15% i sku kował małą poprawą w zakresie PFS, bez poprawy w zakresie OS, w porównaniu z monoterapią dekarbazyną.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 Zalecenie oparte na dowodach wysokiej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2A Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</p> <p>2B Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto (niejednomyślne) stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa lub w stosunku do którego nie osiągnięto jednomyślnego stanowiska Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>ESMO 2019 (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu czerniaka skóry. Poniżej ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia. Z uwagi na wnioskowanie wskazanie (brak informacji o obecności mutacji BRAF) nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia ukierunkowanego molekularnie.</p> <p><u>I linia leczenia nieoperacyjnego nowotworu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w skojarzeniu z anti-CTLA-4 (ipilimumab) [I,A]; • leki anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) [I,A]; • talimogen laherparepewek (T-VEC) u pacjentów z nowotworem nieoperacyjnym [I,B]. <p>Inne mutacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z mutacją NRAS, cKIT lub NF1 opcje terapeutyczne w I linii leczenia są identyczne jak powyżej. <p><u>II linia leczenia nieoperacyjnego nowotworu</u></p> <p>Wybór terapii II linii zależy od terapii zastosowanej w I linii oraz stwierdzonych mutacji. Udział w badaniach klinicznych powinien być zawsze brany pod uwagę jeśli jest taka możliwość.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab w monoterapii [II,B] lub ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem [IV,B] (u pacjentów, u których wcześniej zastosowano anti-PD1); • leki anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) [I,A]; • w niektórych przypadkach można rozważyć chemioterapię z dakarbazyną lub temozolomidem jako terapię pomostową. <p><u>Dalsze linie leczenia</u></p> <p>Na ten moment kolejne linie leczenia nie są oparte na dowodach. W kolejnych liniach leczenia można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie do badań klinicznych, • ponowną terapię z zastosowaniem immunoterapii lub terapii celowanej (IO rechallenge, ang. immunology rechallenge): <ul style="list-style-type: none"> ○ ipilimumab, jeśli nie podano uprzednio, ○ niwolumab lub pembrolizumab jeżeli zastosowano inne linie leczenia po niepowodzeniu IO [II,B]; ○ niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, jeżeli nie zastosowano wcześniej [IV, B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia z dakarbazyną lub temozolomidem lub inne schematy [II,C], leczenie paliatywne. <p><u>Poziomy dowodów:</u></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>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></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 przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano żadnego zewnętrznego finansowania na potrzeby przygotowania tych wytycznych. Koszty produkcji zostały pokryte z funduszu centralnego.</p>

Skróty: AJCC – system służący do oceny stopnia zaawansowania nowotworu (ang. American Joint Committee On Cancer), BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), CTCAE – skala oceny toksyczności leczenia stosowana w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events), CWD - cisplatyna/winblastyna/dekarbazyna, IHC - badanie immunohistochemiczne, IL – interleukina, NCCN - The National Comprehensive Cancer Network, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Polskie wytyczne kliniczne PTOK 2019 nie różnicują rekomendowanych terapii w uogólnionym czerniaku skóry na poszczególne linie leczenia, jednak w pierwszej kolejności z najwyższą siłą rekomendacji (I,A) zalecają monoterapię z zastosowaniem leków anti-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab) oraz monoterapię z zastosowaniem leków anti-CTLA-4 (ipilimumab) lub z niższą siłą rekomendacji (I,B) skojarzenie leków anti-PD-1 i anti-CTLA-4. Ponadto wytyczne PTOK wskazują na możliwość zastosowania dakarbazyny zaznaczając jednak, że obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii (I, A). Ogólny schemat leczenia systemowego chorych na zaawansowane czerniaki na podstawie wytycznych PTOK 2019 przedstawia rycina poniżej.



Rysunek 3. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na miejscowo zaawansowane lub przerzutowe czerniaki (Źródło: PTOK 2019)

Wytyczne NCCN 2020 i ESMO 2019 w I linii leczenia uogólnionego czerniaka, wskazują zgodnie na możliwość zastosowanie przeciwciał anti-PD-1 w monoterapii lub skojarzenia przeciwciała anti-PD-1 z anti-CTLA-4. Wytyczne ESMO 2019 wskazują dodatkowo na możliwość zastosowania terapii T-VEC w I linii leczenia.

Wytyczne NCCN 2020 oraz ESMO 2019 wskazują, że wybór schematu w II linii i kolejnych liniach zależy ściśle od zastosowanej terapii w I linii.

Wytyczne ESMO 2019 wskazują, że w II linii leczenia należy rozważyć monoterapię z zastosowaniem ipilimumabu lub jego skojarzenie z lekiem anti-PD-1 w przypadku, gdy uprzednio zastosowano leczenie anti-PD-1. Dodatkowo wytyczne ESMO 2019 wskazują, że w niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie dakarbazyny lub temozolomidu jako terapii pomostowej. Wytyczne ESMO 2019 w dalszych liniach leczenia zalecają włączenie pacjentów do badań klinicznych, ponowne zastosowanie immunoterapii (np.: terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, jeżeli nie zastosowano wcześniej), zastosowanie chemioterapii, leczenie paliatywne.

W wytycznych NCCN 2020 preferowany schemat leczenia w II linii i kolejnych liniach leczenia jest identyczny do opisanego w I linii, a decyzja o sekwencji zastosowanego leczenia zależy od decyzji lekarza. Wśród innych możliwych do zastosowania terapii wytyczne NCCN 2020 wskazują: ipilimumab w monoterapii, wysokie dawki IL-2, a także w niektórych przypadkach: ipilimumab w skojarzeniu z T-VEC, leki cytotoksyczne, terapie specyficzne przy wystąpieniu konkretnych mutacji oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) u pacjentów w gorszym stanie sprawności.

Należy zaznaczyć, że wytyczne NCCN 2020 oraz PTOK 2019 wskazując na możliwość zastosowania skojarzenia ipilimumab/niwolumab powołują się jedynie na badanie, którym oceniane skojarzenie podawano pacjentom w I linii leczenia uogólnionego czerniaka (CheckMate 067). Jedynie wytyczne ESMO 2019, oprócz przywołania powyższego badania, powołują się także na wyniki retrospektywnego, wielośrodkowego badania (Zimmer 2017), w którym ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem, zastosowano u pacjentów co najmniej po niepowodzeniu przeciwciała anti-PD-1, a więc w II i kolejnych liniach leczenia.

Wytyczne PTOK 2019 wskazują, iż w badaniu CheckMate 067 skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu było najlepszą opcją w przypadku niskiej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (<5%) i charakteryzowało się znacznym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wytyczne wskazują również, że zastosowanie terapii skojarzonej anti-PD-1 z anti-CTLA-4 ma szczególne uzasadnienie u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do OUN.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z uogólnionym czerniakiem po leczeniu pembrolizumbem w I linii oraz ipilimumabem w II linii. Wnioskowane skojarzenie jest więc terapią III linii.

Prof. Rutkowski, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: chemioterapię lub BSC.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2020 r. w leczeniu czerniaka skóry (ICD-10 C43.9) w ramach katalogu chemioterapii refundowanych jest szereg leków, w tym min. zalecana w wytycznych dakarbazyna. Tym samym chemioterapia nie może stanowić komparatora zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach.

Warty podkreślenia jest fakt, że w rekomendacjach PTOK z 2019 wskazano, że u chorych w stadium rozsiewu w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta postępowanie powinno być indywidualne. Ponadto w wytycznych NCCN 2020 oraz ESMO 2019 zaznaczono, że w przypadku II i kolejnych linii leczenia uogólnionego czerniaka wybór terapii zależy ściśle od wcześniej zastosowanego leczenia. Wytyczne kliniczne NCCN 2020 oraz ESMO 2019 w dalszych liniach leczenia rekomendują m.in.: włączenie pacjentów do badań klinicznych, ponowne zastosowanie immunoterapii w wybranych przypadkach, zastosowanie chemioterapii, leczenie paliatywne.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższych tabelach przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE], a lekiem Yervoy [REDAKTOWANE]. W zleceniu MZ podano koszt netto 3-miesięcznej terapii (koszt z uwzględnieniem marży hurtowej), na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe poszczególnych leków oraz koszt brutto terapii. Zlecenie MZ zakłada podanie podczas 3-miesięcznej terapii 8 fiolek po 4 ml leku Opdivo 10 mg/ml, 4 fiolek po 10 ml leku Yervoy 5 mg/ml oraz 4 fiolek po 40 ml leku Yervoy 5 mg/ml.

Dawkowanie ipilimumabu opisane w zleceniu MZ zakłada podawanie ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc co 3 tygodnie i jest zgodne z przedstawionym w ChPL Yervoy dla skojarzenia ipilimumabu z niwolumabem. Zlecenie MZ nie zawiera szczegółowych informacji dotyczących masy ciała pacjenta, a jedynie wskazanie, że podczas 3-miesięcznej terapii pacjent będzie potrzebował 4 fiolek po 40 ml oraz 4 fiolek po 10 ml. Analitycy Agencji przyjęli, że podczas 1 podania pacjent będzie potrzebował 1 fiołki po 10 ml oraz 1 fiołki po 40 ml leku, łącznie 50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 5 mg/ml, czyli 250 mg ipilimumabu. Tym samym podczas 3-miesięcznej terapii pacjent otrzyma 4 podania leku. Masę ciała pacjenta oszacowano na ok. 80 kg.

Dawkowanie niwolumabu przedstawione w zleceniu MZ jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Opdivo i zakłada podawanie niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc co 3 tygodnie przez 4 cykle (faza leczenia skojarzonego), a następnie 240 mg podawane co 2 tygodnie (faza monoterapii). Zakładając, że masa ciała pacjenta wynosi ok. 80 kg, pacjent będzie potrzebował 2 fiolek leku Opdivo o pojemności 4 ml podczas 1 podania leku w fazie leczenia skojarzonego oraz 6 fiolek w fazie monoterapii. Zlecenie MZ zakłada zużycie 8 fiolek leku Opdivo po 4 ml w trakcie 3-miesięcznej terapii, tym samym zakłada 4 podania leku w fazie skojarzonej.

Z uwagi na fakt, że zarówno lek Opdivo jak i lek Yervoy są obecnie refundowane w tabelach poniżej przedstawiono cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto 3-miesięcznej terapii tymi lekami oszacowany według cen z Obwieszczenia MZ. Zgodnie z obliczeniami Analityków Agencji, koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo i lekiem Yervoy oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ [REDAKTOWANE]. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, fiołka 4 ml

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] (netto) [REDAKTOWANE] (brutto) ^A
według Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	2 683,32 ^B	21 466,56 zł (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) 5 mg/ml

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDAKTOWANE] (fiołka á 10 ml) [REDAKTOWANE] (fiołka á 40 ml)	[REDAKTOWANE] (netto) [REDAKTOWANE] (brutto) ^A
według Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	15 186,09 (fiołka á 10 ml) ^B 60 744,35 (fiołka á 40 ml) ^B	303 721,76 zł (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

W tabeli poniżej przedstawiono łączny koszt terapii skojarzonej produktami Opdivo i Yervoy na podstawie danych ze zlecenia MZ. Według danych przedstawionych w zleceniu MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii

skojarzonej w schemacie dawkowania opisanym powyżej (4 podania obu leków) wynosi: [REDACTED] Koszt ten jest [REDACTED]

Tabela 10. Kosztów stosowania produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) oraz terapii skojarzonej na podstawie zlecenia MZ

Kategoria kosztów [zlecenie MZ]	Opdivo [PLN]		Yervoy [PLN]		Terapia skojarzona [PLN]	
	Wartość netto*	Wartość brutto	Wartość netto*	Wartość brutto	Wartość netto*	Wartość brutto
Koszt 3-miesięcznej terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wartość uwzględnia marżę hurtową

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, natomiast najlepsze leczenie wspomagające ustalane jest indywidualnie dla poszczególnych pacjentów, w związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia kosztu BSC.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii przeciętnego pacjenta z populacji docelowej z uwagi na fakt, że dawkowanie obu leków: niwolumabu i ipilimumabu jest uzależnione od masy ciała pacjenta, a ponadto koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo i Yervoy podany w zleceniu MZ [REDACTED]

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Prof. Rutkowski ankietowany przez Agencję wskazał, że brak jest pacjentów o charakterystyce przedstawionej w zleceniu MZ (progresja po zastosowaniu w sekwencji leku anty-PD1 i anty-CTLA-4), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano innych opinii od ekspertów klinicznych. Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby zostać zrefundowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet.

Sposób szacowania kosztów stosowania ocenianej terapii skojarzonej, wynikających ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania. Koszt brutto 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta na podstawie ceny ze zlecenia MZ wynosi ████████ PLN. W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Parakh 2018	Parakh S, Randhawa M, Nguyen B, et al. Real world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>Asia-Pac J Clin Oncol</i> . 2018;1–5. https://doi.org/10.1111/ajco.13100
Zimmer 2017	Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. <i>European Journal of Cancer</i> 7 (2017) 47-55. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.009
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2019	Michielin O, van Akkooi A, C, J, Ascierto P, A, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 30: 1884–1901, 2019.
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Cutaneous Melanoma, Version 1.2020 -December 19, 2019.
PTOK 2019 (tłumaczenie pracy Rutkowski 2019)	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15.
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.02.2020 r.]
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (ipilimumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.02.2020 r.]
EMA_Opdivo 2016	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report – OPDIVO, International non-proprietary name: nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0003; April 2016
EMA_Yervoy 2018	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report – Yervoy, International non-proprietary name: ipilimumab; Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0055; April 2018
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
raport OT.4331.11.2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.11.2017. Data ukończenia: 15 lutego 2018.
RPA 20/2018	Rekomendacja nr 20/2018 z dnia 16 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo, Yervoy w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”, nr zlecenia w BIP Agencji 186/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/REK/RP_20_2018_Opdivo_Yervoy.pdf
SRP 21/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”, nr zlecenia w BIP Agencji 186/2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/SRP/U_9_60_180315_stanowisko_21_Opdivo(niwolumab)_i_Yervoy(ipilimumab)_w_ref.pdf
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 14.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Melanoma [MeSH]	93271
2	Melanoma [Title/Abstract]	110439
3	Melanomas [Title/Abstract]	18241
4	#1 OR #2 OR #3	130767
5	Metastatic [Title/Abstract]	219946
6	Metastasis [Title/Abstract]	228650
7	Metastases [Title/Abstract]	158985
8	"stage IV" [Title/Abstract]	21197
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	488177
10	#4 AND #9	36990
11	Nivolumab [MeSH]	2028
12	Nivolumab [Title/Abstract]	3995
13	Opdivo [Title/Abstract]	62
14	"ONO-4538" [Title/Abstract]	15
15	"MDX-1106" [Title/Abstract]	5
16	"BMS-936558" [Title/Abstract]	24
17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4440
18	Ipilimumab [MeSH]	1721
19	Ipilimumab [Title/Abstract]	2865
20	Yervoy [Title/Abstract]	51
21	"Anti-CTLA-4 Mab" [Title/Abstract]	105
22	"MDX-010" [Title/Abstract]	24
23	"MDX-CTLA-4" [Title/Abstract]	3
24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	3409
25	#17 AND #24	1348
26	#10 AND #25	447
27	pembrolizumab [Supplementary Concept]	1391
28	Pembrolizumab [Title/Abstract]	2995
29	Keytruda [Title/Abstract]	66
30	"Anti-PD-1" [Title/Abstract]	3046
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	5757
32	#26 AND #31	250

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 14.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Melanoma/exp	205188
2	Melanoma:ti,ab,kw	154471
3	Melanomas:ti,ab,kw	25106
4	#1 OR #2 OR #3	206578
5	Metastatic:ti,ab,kw	343001
6	Metastasis:ti,ab,kw	330408
7	Metastases:ti,ab,kw	234801
8	'stage IV':ti,ab,kw	38525
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	724592

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
10	#4 AND #9	58092
11	Nivolumab/exp	15230
12	Nivolumab:ti,ab,kw	9454
13	Opdivo:ti,ab,kw	117
14	'ONO-4538':ti,ab,kw	116
15	'MDX-1106':ti,ab,kw	33
16	'BMS-936558':ti,ab,kw	143
17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	15906
18	Ipilimumab/exp	12826
19	Ipilimumab:ti,ab,kw	6492
20	Yervoy:ti,ab,kw	116
21	'Anti-CTLA-4 Mab':ti,ab,kw	179
22	'MDX-010':ti,ab,kw	34
23	'MDX-CTLA-4':ti,ab,kw	3
24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	13420
25	#17 AND #24	6744
26	#10 AND #25	1704
27	Pembrolizumab/exp	13052
28	Pembrolizumab:ti,ab,kw	7549
29	Keytruda:ti,ab,kw	190
30	'Anti PD-1':ti,ab,kw	7841
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	19242
32	#26 AND #31	1116
33	#26 AND #31 AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND ([english]/lim OR [polish]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)	685

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 14.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1757
2	Melanoma:ti,ab,kw	5561
3	Melanomas:ti,ab,kw	392
4	#1 OR #2 OR #3	5581
5	Metastatic:ti,ab,kw	25832
6	Metastasis:ti,ab,kw	20384
7	Metastases:ti,ab,kw	10494
8	(stage IV):ti,ab,kw	12341
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	50830
10	#4 AND #9	2753
11	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	363
12	Nivolumab:ti,ab,kw	1525
13	Opdivo:ti,ab,kw	68
14	(ONO-4538):ti,ab,kw	57
15	(MDX-1106):ti,ab,kw	16
16	(BMS-936558):ti,ab,kw	108
17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1535
18	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	138
19	Ipilimumab:ti,ab,kw	1077
20	Yervoy:ti,ab,kw	47
21	(Anti-CTLA-4 Mab):ti,ab,kw	22

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
22	(MDX-010):ti,ab,kw	23
23	(MDX-CTLA-4):ti,ab,kw	1
24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1099
25	#17 AND #24	610
26	#10 AND #25	169
27	Pembrolizumab:ti,ab,kw	1281
28	Keytruda:ti,ab,kw	51
29	(Anti PD-1):ti,ab,kw	944
30	#27 OR #28 OR #29	1898
31	#26 AND #30	59

9.2. Diagram selekcji badań

