

## Rekomendacja nr 64 /2020

z dnia 23 września 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518;

w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania, w których terapię niwolumabem (NIVO) skojarzoną z ipilimumabem (IPI) porównano z monoterapią NIVO: podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne z randomizacją Checkmate 067 oraz randomizowane badanie przeprowadzone metodą otwartą II fazy NCT02374242 (publikacja Long 2018). W obu badaniach zastosowane leki stanowiły terapię I linii leczenia zaawansowanego (stopień III nieoperacyjny lub IV) czerniaka skóry lub błon śluzowych, przy czym w badaniu Long 2018 wzięli udział wyłącznie pacjenci z przerzutami do mózgu, bez objawów neurologicznych.

W badaniu Checkmate 067 w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie otrzymującej terapię skojarzoną, a grupie kontrolnej wynosiła 36,9 msc. Wynik ten nie był istotny statystycznie. Odsetek 5 letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO.

Wykazano natomiast statystycznie istotną różnicę między terapiami NIVO+IPI vs NIVO w zakresie poprawy przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1 (mediany wynosiły: 61,4 msc vs 23,5 msc). W podgrupie pacjentów z mutacją w genie BRAF oraz w podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W zakresie poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji choroby (PFS) terapia NIVO+IPI okazała się istotnie statystycznie lepsza od monoterapii NIVO w: całej badanej populacji (mediany wynosiły: 11,5 msc vs 6,9 msc), w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1<1% (mediany wynosiły: 11,2 msc, 2,8 msc), w podgrupie z ekspresją PD L1<5% (mediany wynosiły: 11,2 msc vs 5,4 msc), w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF (mediany wynosiły: 16,8 msc vs 5,6 msc).

W grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (odpowiedzi całkowitej lub częściowej) była istotnie statystycznie większa o 73% niż wśród pacjentów leczonych monoterapią NIVO. Dla okresu obserwacji wynoszącego >5 lat mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w żadnej z grup.

W badaniu Long 2018 wskaźniki przeżycia całkowitego po 24 miesiącach wyniosły: 63% dla interwencji ocenianej vs 51% dla niwolumabu w monoterapii. W zakresie przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby mediana nie została osiągnięta w grupie NIVO+IPI, a w grupie NIVO wyniosła 2,5 miesiąca. Wskaźniki przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby po 24 miesiącach wyniosły 49% dla ocenianej interwencji vs 15% dla niwolumabu w monoterapii.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia NIVO+IPI jest terapią [redacted] od monoterapii NIVO. W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł [redacted], w scenariuszu bez RSS oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej cechują się ograniczeniami. Oszacowania skuteczności NIVO+IPI vs NIVO opierają się na wynikach analizy klinicznej, jednak nie testowano w modelu braku różnic między terapiami w zakresie wpływu na OS. Ponadto nie testowano również sekwencyjności stosowanych leków po niepowodzeniu terapii I linii, mimo iż te dane mają znaczny wpływ na wynik analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, [redacted] NFZ wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w roku trzecim. Główne zastrzeżenia budzą przyjęte przez wnioskodawcę udziały w rynku wnioskowanej technologii i komparatorów, z uwagi na fakt, iż zostały oparte [redacted]. Ponadto możliwe, że wzrost udziałów NIVO+IPI będzie odbywał się kosztem NIVO i PEMBRO, ale również terapii inhibitorami BRAF+MEK, co nie zostało uwzględnione, a o czym wspominał ekspert kliniczny w opinii przesłanej na potrzeby oceny NIVO+IPI w populacji pacjentów z czerniakiem i ekspresją PD-L1<5%. Ponadto biorąc pod uwagę, że analiza wpływu na budżet została przygotowana z wykorzystaniem modelu analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Pozytywne rekomendacje refundacyjne zwracają głównie uwagę na efekty kliniczne i efektywność kosztową w stosunku do niwolumabu lub ipilimumabu stosowanych w monoterapii oraz w stosunku do pembrolizumabu, a także na niewielką liczebność populacji stosującej terapię, co daje większą akceptację dla niepewności budżetowych.

Mając na względzie wyniki skuteczności i bezpieczeństwa, **Prezes Agencji** w ślad za sugestią Rady, wskazuje na zasadność równoległego z programem lekowym, prowadzenia monitorowania skuteczności i toksyczności terapii, zwracając uwagę, że nie wszystkie ośrodki, stosujące to leczenie, będą w stanie uzyskiwać równie dobre efekty. Monitorowanie powinno mieć formę rejestru klinicznego, z udziałem ośrodka nieposiadającego konfliktu interesów.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];

w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejących grup limitowych. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

## 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.

Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1980-2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowań jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Badania epidemiologiczne dowodzą, że zapadalność na czerniaka wzrasta średnio o 5% rocznie, a co 10 lat liczba nowych przypadków ulega podwojeniu.

W Polsce w 2017 r. zarejestrowano 3785 nowych zachorowań na czerniaka skóry (wg ICD-10: C43) (zachorowalność 5,82/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu czerniaka skóry odnotowano 1410 zgonów (umieralność 1,69/100 000).

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaka są regionalne przerzuty, lokalizacja przerzutów odległych oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

## Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV jako leczenie systemowe I linii można zastosować immunoterapię w postaci monoterapii niwolumabem (NIVO) lub pembrolizumabem (PEMBRO) lub terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (NIVO+IPI) lub w przypadku pacjentów z mutacją BRAF terapię skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK. Nie ma ścisłych zaleceń co do preferencji stosowania u pacjentów z mutacją BRAF immunoterapii lub terapii celowanej. W wytycznych NCCN 2020 podano, że inhibitory BRAF/MEK mogą być preferowane u pacjentów z szybką progresją choroby i/lub objawami, gdyż mają krótszy czas do uzyskania odpowiedzi w porównaniu z immunoterapeutykami ukierunkowanymi na punkty kontroli odpowiedzi immunologicznej. Natomiast w wytycznych ESMO 2019 wskazano, że u pacjentów, u których immunoterapia może być prowadzona bezpiecznie przez pierwsze kilka miesięcy, tj. pacjenci z guzami nie rozwijającymi się bardzo szybko i nie zagrażającymi bezpośrednio ważnemu narządowi, należy w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie immunoterapii, zachowując terapie celowane na kolejnej linii leczenia.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii skojarzonej niwolumabem (Opdivo) i ipilimumabem (Yervoy) wskazał niwolumab w monoterapii i pembrolizumab w monoterapii. W opinii Agencji wybrane przez wnioskodawcę komparatory są prawidłowe, jednakże w opinii Agencji w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF komparatorami powinny być również refundowane inhibitory BRAF+MEK.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji;
- w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- w monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- Checkmate 067 – randomizowane badanie kliniczne (publikacje Larkin 2015, Wolchok 2017, Hodi 2018, Larkin 2019), w którym porównano niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem z niwolumabem w monoterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Najdłuższy dostępny okres

obserwacji wynosił min. 60 miesięcy (5 lat); mediana dla grupy NIVO+IPI 54,6 mies., dla grupy NIVO 36,0 mies. Do badania włączono 630 pacjentów;

- NCT02374242 – randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych i przerzutami do mózgu. Mediana okresu obserwacji w publikacji pełnotekstowej (Long 2018) wynosiła 17 miesięcy, a w przypadku abstraktu konferencyjnego (Long 2019) 34 miesiące. Do badania włączono 60 pacjentów.

Wnioskodawca wskazał, że nie odnaleziono badań typu head to head, których celem byłaby ocena skuteczności leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem względem pembrolizumabu w monoterapii. Wnioskodawca przeprowadził ponadto wyszukiwanie badań umożliwiających przeprowadzenia porównania pośredniego między ww. terapiami. Zidentyfikowano badanie Keynote 006, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu 10 mg/kg co 2 lub co 3 tygodnie vs ipilimumab 4 dawki 3 mg/kg co 3 tygodnie w populacji pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania III (nieresekcyjnym) lub IV. Jednakże, w związku z faktem, iż w badaniu Keynote 006 stosowano dawkę pembrolizumabu (PEMBRO) 10mg/kg mc co 3 tygodnie, zaistniała konieczność kolejnego przejścia pośredniego do dawki 2 mg/kg mc. W opinii wnioskodawcy kolejne przejścia w ramach analizy pośredniej obniżają wiarygodność uzyskanych wyników. Ponadto wnioskodawca powołując się na dokument kanadyjskiej agencji Pan Canadian (pCODR), który stanowi rekomendację refundacyjną stosowania leczenia skojarzonego niwolumabu z ipilimumabem, wskazał, że pCODR uznał wyniki dwustopniowego porównania pośredniego NIVO + IPI vs PEMBRO opartego na wynikach badań CheckMate 067, Keynote 006 i Keynote 002 za niepewny. Wnioskodawca przytoczył też dane elektronicznego rejestru zdrowia Flatiron Health w USA, których analiza nie wykazała różnicy w przeżyciu całkowitym między pacjentami leczonymi pembrolizumabem i niwolumabem (HR=1,10; 95% CI: 0,87: 1,39). W oparciu o powyższe dane wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy pośredniej dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab i przyjął porównywalną skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu jako monoterapii.

Ponadto wnioskodawca w uzupełnieniach przygotowanych w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że w wyniku celowanego przeglądu literatury nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej NIVO+IPI vs DAB+TRA oraz NIVO+IPI vs WEM+KOB przez wspólną grupę referencyjną w homogennej pod względem definicji populacji pacjentów z czerniakiem skóry. W ramach uzupełnień raportu HTA wnioskodawca przygotował zestawienie tabelaryczne danych z odnalezionych badań dotyczących terapii inhibitorami BRAF+MEK dla zbieżnych punktów końcowych.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie bez progresji choroby – ang. *progression free survival* (PFS);
- przeżycie całkowite – ang. *overall survival* (OS);

*Skuteczność kliniczna*

Checkmate 067

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie NIVO+IPI, a grupie kontrolnej wynosiła 36,9 msc (95% CI: 28,2; 58,7). Wynik ten nie był istotny statystycznie. Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO.

Wykazano natomiast statystycznie istotną różnicę między terapiami NIVO+IPI vs NIVO w zakresie poprawy przeżycia całkowitego wykazano w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (mediany wynosiły: 61,4 msc vs 23,5 msc, a HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,97). W podgrupie pacjentów z mutacją w genie BRAF oraz w podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W publikacji Larkin 2019 przedstawiono wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D-3L). Analizę wyników jakości życia przeprowadzono na danych od wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, u których przeprowadzono ocenę wyjściową (tj. przed rozpoczęciem udziału w badaniu) oraz co najmniej jedną kolejną ocenę w trakcie trwania badania. Kluczowa zmiana względem wartości wyjściowych została zdefiniowana jako 0,08 dla wskaźnika użyteczności EQ-5D.

Wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L po 5 latach obserwacji nie wykazały klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia zarówno w trakcie terapii jak i po zakończeniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz monoterapii NIVO. Wyniki uzyskane po 5 latach są spójne z wynikami analiz dla krótszych okresów obserwacji.

Zgodnie z wynikami badania Checkmate 067 stosowanie terapii skojarzonej (NIVO+IPI) względem monoterapii NIVO wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem PFS:
  - w populacji ogólnej o 4,6 msc – mediany PFS wynosiły 11,5 msc vs 6,9 msc, a HR=0,79 (95% CI: 0,64; 0,96)
  - w podgrupie z PD L1 <1% o 8,4 msc – mediany PFS wynosiły 11,2 msc vs 2,8 msc, a HR=0,66 (95% CI: 0,48; 0,91)
  - w podgrupie z PD L1 <5% o 5,8 msc – mediany PFS wynosiły 11,2 msc vs 5,4 msc, a HR=0,77 (95% CI: 0,60; 0,98)
  - w podgrupie z mutacją w genie BRAF o 11,2 msc – mediany PFS wynosiły 16,8 msc vs 5,6 msc, a HR=0,60 (95% CI: 0,43; 0,86);
- w zakresie odpowiedzi na leczenie:
  - wyższą o 73% szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie – OR=1,73 (95% CI: 1,26; 2,38), a NNT=8 (95% CI: 5; 18);
  - wyższą o 65% szansą uzyskania odpowiedzi częściowej – OR= 1,65 (95% CI: 1,18; 2,33), a NNT=10 (95% CI: 6; 29);
  - niższą o 51% szansą progresji choroby – OR=0,49 (95% CI: 0,35; 0,70), a NNT=7 (95% CI: 5; 14)

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania terapii skojarzonej (NIVO+IPI) względem monoterapii NIVO w zakresie:

- PFS: w podgrupie z PD L1 ≥1%; w podgrupie z PD L1 ≥5%; w podgrupie bez mutacji BRAF;
- Odpowiedzi na leczenie: uzyskania całkowitej odpowiedzi, stabilizacji choroby.

#### NCT02374242

Zgodnie z publikacją Long 2018 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy:

- mediana przeżycia całkowitego w grupie NIVO+IPI nie została osiągnięta, a w grupie NIVO wyniosła 18,5 miesiąca. Wskaźniki przeżycia całkowitego po 24 miesiącach wyniosły: 63% dla interwencji ocenianej vs 51% dla niwolumabu w monoterapii.
- mediana przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby w grupie NIVO+IPI nie została osiągnięta, a w grupie NIVO wyniosła 2,5 miesiąca. Wskaźniki przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby po 24 miesiącach wyniosły 49% dla ocenianej interwencji vs 15% dla niwolumabu w monoterapii.
- mediana przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosła 13,8 miesiąca w grupie NIVO+IPI, natomiast w grupie NIVO wyniosła 2,6 miesiąca. Wskaźniki przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosły po 6 miesiącach 51% dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 35% dla niwolumabu w monoterapii;

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 miesiące:

- wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (CR lub PR) podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu z monoterapią NIVO – OR=4,23 (95% CI: 1,30; 13,83), a NNT=4 (95% CI: 2; 12). Dla całkowitej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie oraz częściowej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami;
- nie wykazano różnicy między grupą NIVO+IPI a grupą NIVO w zakresie uzyskania odpowiedzi pozaczaszkowej (CR lub PR).

W ramach 17-miesięcznej obserwacji (mediana) wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania częściowej pozaczaszkowej odpowiedzi na leczenie podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu z monoterapią NIVO – OR=4,42 (95% CI: 1,25; 15,57). Dla całkowitej odpowiedzi pozaczaszkowej nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

#### Niwolumab z ipilimumabem vs terapie inhibitorami BRAF + MEK

Współczynniki przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby w badaniu CheckMate 067 oraz w badaniach dotyczących terapii czerniaka inhibitorami BRAF+MEK:

- OS:
  - 3 -letnie
    - Niwolumab+Ipilimumab (badanie CheckMate 067) – 68%;
    - Dabrafenib+Trametytib (połączone wyniki z badań COMBI-v i COMBI-d) – 44%;
    - Wemurafenib+kobimetynib (badanie Co-BRIM) – 38,5%;
  - 5-letnie:
    - Niwolumab+Ipilimumab (badanie CheckMate 067) – 60%;
    - Dabrafenib+Trametytib (połączone wyniki z badań COMBI-v i COMBI-d) – 34%;
- PFS:
  - 3 -letnie
    - Niwolumab+Ipilimumab (badanie CheckMate 067) – 68%;
    - Dabrafenib+Trametytib (połączone wyniki z badań COMBI-v i COMBI-d) – 24%;
  - 5-letnie:

- Niwolumab+Ipilimumab (badanie CheckMate 067) – 38%;
- Dabrafenib+Trametynib (połączone wyniki z badań COMBI-v i COMBI-d) – 19%.

Powyższe zestawienie z uwagi na różnice w badanych populacjach należy traktować z bardzo dużą ostrożnością i nie należy na jego podstawie wyciągać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Checkmate 067

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano w badaniu Checkmate 067 różnice istotne statystycznie w zakresie:

- ponad dwukrotnie większą szansę utraty pacjentów z badania ogółem – OR=2,08 (95% CI: 1,02; 4,24), a NNH=27 (95% CI: 14; 504);
- prawie 5-krotnie większą szansę utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności leków – OR=4,76 (95% CI: 3,23; 7,00), a NNH=4 (95% CI: 3; 5).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- zgonów;
- utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;

Dodatkowo wykazano, że terapia skojarzona NIVO + IPI w porównaniu z monoterapią NIVO wiąże się z istotnym statycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia nasilenia ogółem,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 ogółem,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia,
- świądu, wysypki grudkowo-plamistej, gorączki, biegunki, nudności, wymiotów, zapalenia jelita grubego, zwiększonej aktywności: AspAT, AlAT, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, zmniejszonego apetytu, duszności (dowolnego stopnia nasilenia),
- biegunki, zapalenia jelita grubego, zwiększonej aktywności: lipaz, AspAT, AlAT (3-4 stopnia nasilenia).

##### NCT02374242

W badaniu Long 2018 wykazano, że w grupie terapii skojarzonej NIVO+IPI IS częściej niż w grupie monoterapii NIVO odnotowywano: zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia ogółem, zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, wysypkę stopnia 1-2 oraz świąd stopnia 1-2.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka (n = 448), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: wysypka (52%), uczucie zmęczenia (46%), biegunka (43%), świąd (36%), nudności (26%), gorączka (19%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (16%), zapalenie jelita grubego (15%), wymioty (14%), bóle stawów (13%), ból brzucha (13%), bóle głowy (11%) i duszność (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc.



w badaniu Checkmate 067, u 154/313 (49%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 147 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 47 (32%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. 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.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań CheckMate 067 i Long 2018 (kryteria włączenia, charakterystyka włączonych pacjentów) wyklucza możliwość przeprowadzenia metaanalizy danych z obu badań, ze względu na ryzyko błędnego wnioskowania z tak przeprowadzonych kalkulacji. Wyniki z obu prób przedstawiono zatem odrębnie;
- brak porównawczych badań z praktyki klinicznej, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia niwolumab+ipilimumab vs. interwencja alternatywna w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV lub populacji szerszej niż wnioskowana. Uwzględniono natomiast wyniki 2 badań nieporównawczych: Parakh 2018 i CheckMate 218;
- badanie Checkmate 067 nie było zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupą NIVO+IPI vs NIVO. Hipoteza dla pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczyła porównania NIVO vs IPI i NIVO+IPI vs IPI;
- w badaniu Long 2018 wzięła udział niewielka liczba osób, łącznie 79, co wpływa na wiarygodność uzyskanych wyników;
- w badaniu Long 2018 23% w grupie NIVO+IPI i 24% w grupie NIVO otrzymało wcześniejszą terapię systemową choroby uogólnionej inhibitorami BRAF+MEK. U tych pacjentów zastosowana terapia NIVO+IPI stanowiła terapię II linii choroby uogólnionej. Zgodnie z kryteriami wyłączenia pacjenci w badaniu Long 2018 nie mogli otrzymać przed włączeniem do badania terapii lekami m.in. anty-PD-1 lub anty-CTLA-4;
- w toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania nie odnaleziono badań typu head to head, których celem byłaby ocena skuteczności leczenia skojarzonego NIVO+IPI w porównaniu z: pembrolizumabem, wemurafenib + kobimetynib, dabrafenib + trametinib. Odnalezione badania uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W oparciu o [redacted] można wnioskować o porównywalnej skuteczności monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem;
- brak analizy statystycznej danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby z badania Long 2018.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, wnioskowaną technologię porównano z monoterapią niwolumabem.

Zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA), a obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (wynoszącym 30 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej, gdyż w ocenianym przypadku uznano je za praktycznie tożsame.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie omawianej technologii

Na prośbę Agencji, wnioskodawca w uzupełnieniu złożonych analiz przygotował zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem oraz dla pozostałych komparatorów: pembrolizumabu przyjętego przez wnioskodawcę oraz wskazanych przez analityków Agencji: dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie skojarzenia NIVO+IPI w porównanie z PEMBRO [redacted]. Warto nadmienić, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. cena produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) uległa obniżeniu co niewątpliwie wpłynęłoby na oszacowania w wariancie bez RSS. Ponadto [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej [redacted]

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- przedstawienie wyników analizy ekonomicznej w porównaniu jedynie do niwolumabu. Wnioskodawca argumentuje odstąpienie od porównania z pembrolizumabem brakiem badań bezpośrednio porównujących obie terapie. Warto podkreślić, że na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych wnioskowanej terapii w porównaniu z pembrolizumabem oraz refundowanymi inhibitorami BRAF+MEK;
- W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL, jednakże nie uwzględniono braku istotnej

statystycznie różnicy między terapią skojarzoną NIVO+IPI a monoterapią NIVO w zakresie przeżycia całkowitego. Powyższego nie testowano również w ramach analizy wrażliwości;

- Użyteczności w modelu zostały wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wystandaryzowanego dla warunków Wielkiej Brytanii, co stanowi pewne ograniczenie analizy ze względu na brak standaryzacji do populacji polskiej. Wnioskodawca zaznaczył, że struktura modelu oraz dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Checkmate 067 uniemożliwiły szacowanie dekrementów użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi. Wartości redukcji użyteczności przyjęto na podstawie publikacji Beusterien 2009. We wspomnianej publikacji nie odnaleziono jednak wartości dekrementów użyteczności dla wszystkich uwzględnionych w modelu działań niepożądanych. Założono więc, że wartość redukcji użyteczności będzie stanowić średnia z wartości minimalnej i maksymalnej z badania Beusterien 2009. W opinii analityków konieczność szacowania wartości dekrementów użyteczności stanowi ograniczenie analizy;
- W ramach deterministycznej analizy wrażliwości nie testowano wpływu na wyniki analizy ekonomicznej innych wartości użyteczności pomimo dostępnych zakresów zmienności dla przyjętych wartości;
- Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że całkowite koszty na ramieniu terapii skojarzonej są niższe od kosztów monoterapii niwolumabem. Powyższe wynika m.in. z przyjętych: odsetka chorych pozostających na terapii podtrzymującej niwolumabem w porównaniu z odsetkiem pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii, sekwencyjności stosowanych terapii, odsetka chorych pozostających bez leczenia aktywnego w drugiej linii. Powyższe dane są wynikiem modelowania danych z badania CheckMate 067 (odsetek chorych pozostających na terapii) oraz [redacted]. Ponadto z uwagi na brak zakresów zmienności dla sekwencyjności leczenia nie testowano tego parametru w analizie wrażliwości.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji terapii niwolumabem (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) u pacjentów z uprzednio nieleczonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Pominięto oszacowania z perspektywy wspólnej, z uwagi na fakt, że porównywane interwencje są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że wydatki inkrementalne wyniosą:

- przy uwzględnieniu RSS:
  - ok. [redacted] w pierwszym roku;
  - ok. [redacted] w drugim roku;
  - ok. [redacted] w roku trzecim;
- bez RSS:
  - o ok. [redacted] w pierwszym roku;
  - o ok. [redacted] w drugim roku;
  - o ok. [redacted] w trzecim roku.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- uwzględnione w wariancie z RSS ceny leków refundowanych w leczeniu czerniaka na podstawie danych DGL NFZ za okres styczeń - marzec 2019 mogą być już nieaktualne. W przypadku obowiązywania aktualnie niższych niż przyjęte w analizie wpływu na budżet cen rzeczywistych dla leków uwzględnionych w oszacowaniach, wydatki inkrementalne NFZ związane z objęciem refundacją terapii NIVO+IPI będą wyższe;
- z uwagi na fakt, że długość leczenia inhibitorami BRAF i MEK stosowanymi w II linii leczenia przyjęto na podstawie wyników badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tych leków w I linii leczenia można się spodziewać, że przyjęty czas terapii tymi lekami jest zawyżony. Wydaje się prawdopodobne, że długość terapii pacjentów w kolejnych liniach leczenia będzie krótsza niż w I linii z uwagi na gorszy stan pacjentów, dlatego koszty oszacowane na podstawie powyższych założeń mogą być przeszacowane;
- oszacowana przez wnioskodawcę wielkość przejęcia rynku przez wnioskowane technologie jest niepewna. [redacted] Wartości te nie były testowane w analizie wrażliwości;
- wnioskowana terapia może przejmować udziały również terapii inhibitorami BRAF i MEK, dlatego powinny one zostać uwzględnione jako komparatory. Odnalezione wytyczne kliniczne nie dają jednoznacznych zaleceń co do preferencji stosowania u pacjentów z mutacją BRAF immunoterapii lub terapii celowanej. Powyższe potwierdzają również eksperci w swoich

opiniach przygotowanych dla Agencji w 2018 roku do zlecenia dotyczącego terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, w których wskazali, że objęcie refundacją terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab przejmie udział w rynku w pierwszej linii leczenia pacjentów BRAF dodatnich na poziomie około 7,5% pacjentów od terapii skojarzonej BRAF+MEK;

- oszacowania kosztów w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy oparto na wynikach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zatem wszystkie ograniczenia dotyczące szacowania kosztów leczenia schematem Opdivo + Yervoy i komparatorami zidentyfikowane w analizie efektywności kosztów dotyczą również niniejszej analizy.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie zgłoszono uwag.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną, proponowane oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać mają z mechanizmu polegającego na obniżeniu ceny leku o 25% z uwagi na wygaśnięcie ochrony patentowej i wprowadzeniu leków generycznych.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnalezione wytyczne kliniczne:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;

wskazują, że u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV jako leczenie systemowe I linii można zastosować immunoterapię w postaci monoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem lub w przypadku pacjentów z mutacją BRAF terapię skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK. Nie ma ścisłych zaleceń co do preferencji stosowania u pacjentów z mutacją BRAF immunoterapii lub terapii celowanej. W wytycznych NCCN 2020 podano, że inhibitory BRAF/MEK mogą być preferowane u pacjentów z szybką progresją choroby i/lub objawami, gdyż mają krótszy czas do uzyskania odpowiedzi w porównaniu z immunoterapeutykami ukierunkowanymi na punkty kontroli odpowiedzi immunologicznej. Natomiast w wytycznych ESMO 2019 wskazano, że u pacjentów, u których immunoterapia może być prowadzona bezpiecznie przez pierwsze kilka miesięcy, tj. pacjenci z guzami nie rozwijającymi się bardzo szybko i nie zagrażającymi bezpośrednio ważnemu narządowi, należy w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie immunoterapii, zachowując terapie celowane na kolejne linie leczenia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 pozytywne:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018;
  - pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2017;
- 2 pozytywne warunkowe:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016;
  - Scottish Medicine Consortium (SMC) 2016;
- 2 negatywne:
  - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016;
  - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2016.

W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2018, pCODR 2017 i NICE 2016, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty kliniczne (PBAC, pCODR) i efektywność kosztową w stosunku do niwolubamu lub ipilimumabu stosowanego w monoterapii (pCODR) oraz w stosunku do pembrolizumabu (NICE 2016), a także na niewielką liczebność populacji stosującej terapię, co daje większą akceptację dla niepewności budżetowych. W rekomendacjach negatywnych (NCPE 2016, PTAC 2016) zwraca się uwagę na wysoki koszt terapii, niedojrzałość danych oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa.

Odnaleziono również informacje All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), że terapia ta jest wyłączonej z oceny ze względu na weryfikację przeprowadzoną przez NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia lekiem Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) jest finansowana [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): [redacted].

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.191.2020.9.PB, PLR.4500.192.2020.9.PB, PLR.4500.193.2020.10.PB, PLR.4500.194.2020.9.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem)

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem)
2. Raport nr OT.4331.24.2020; OT.4331.25.2020; OT.4331.26.2020; OT.4331.27.2020. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 31.08.2020 r.