



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leków
Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab)**

we wskazaniu:

leczenie zaawansowanego czerniaka
(nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.24.2020
OT.4331.25.2020
OT.4331.26.2020
OT.4331.27.2020

Data ukończenia: 31 sierpnia 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. 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. 2019 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 Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 2019 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AJCC	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (ang. American Joint Committee on Cancer)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BRAF	kinazy seroninowo-treoninowe B-Raf
CD	cena detaliczna
CDKN2A	gen kodujący proteiny p16 i p14arf
CDK4	gen kodujący kinazę białkową
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	całkowitą odpowiedź (ang. complete response)
CTLA-4	białko kodowane przez gen CTLA4
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową (ang. defined daily dose)
ECOG	skala oceny sprawności pacjenta
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	kwestionariusz Dotyczący Zdrowia
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD	wykaz unijnych dat referencyjnych
FAM-M	rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (ang. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HuMAb	ludzkie przeciwciało monoklonalne
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IgG4	immunoglobina G4

IPI	ipilimumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LFTs	badanie czynności wątroby
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NRAS	gen kodujący białko N-Ras
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	receptor programowanej śmierci 1
PD-L1, PD-L2	ligandy receptora programowanej śmierci 1(2)
PFS	czas przeżycia bez progresji (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RECIST	kryteria oceny onkologicznych pacjentów
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TNM	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu

TSH	hormon tyreotropowy
T-VEC	Immunoterapia talimogen laherparepvec
T4	tyroksyna (ang. hormon tarczycy)
UICC	Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów (ang. Union Internationale Contre le Cancer)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020 r. poz. 1398.)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	61
5.4.	Komentarz Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	81
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	82
14.	Źródła.....	83
15.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 12.06.2020
PLR.4500.191.2020.9.PB,
PLR.4500.192.2020.9.PB,
PLR.4500.193.2020.10.PB,
PLR.4500.194.2020.9.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - 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,
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 05909990872442,
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml, kod EAN: 05909990872459.
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych
-

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

- Leki stosowane w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowane ceny zbytu netto:

- Opdivo 1 fiolka 4 ml - ██████████ zł
 - Opdivo 1 fiolka 10 ml - ██████████ zł
 - Yervoy 1 fiolka 10 ml - ██████████ zł
 - Yervoy 1 fiolka 40 ml - ██████████ zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

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

Irlandia

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 12.06.2020 r., znak PLR.4500.191.2020.9.PB, PLR.4500.192.2020.9.PB, PLR.4500.193.2020.10.PB, PLR.4500.194.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 12.06.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- 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,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 05909990872442,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml, kod EAN: 05909990872459.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.07.2020, znak OT.4331.24.2020.MRd.6, OT.4331.25.2020.MRd.6, OT.4331.26.2020.MRd.6, OT.4331.27.2020.MRd.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.08.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Karaków 2020;
- ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza kliniczna, Instytut Arcana, Kraków 2020;
- ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2020;
- ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków, sierpień 2020;
- ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana, Kraków 2020;
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.24.2020.MRd.6 OT.4331.25.2020.MRd.6 OT.4331.26.2020.MRd.6 OT.4331.27.2020.MRd.6.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Opdivo

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501 Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518
Kod ATC	L01XC17, Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek.</p> <p>Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.
Droga podania	<p>Produkt leczniczy Opdivo jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki.</p> <p>Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem, produkt Opdivo należy podawać jako pierwszy, a ipilimumab należy podawać po nim tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: HuMAb - ludzkie przeciwciała monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci 1, CTLA-4 - białko kodowane przez gen CTLA4, IgG4 - immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci 1

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Yervoy

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 05909990872442 Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml, kod EAN 05909990872459
Kod ATC	L01XC11, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne

Substancja czynna	ipilimumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub • 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.
Droga podania	<p>Yervoy jest podawany dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 90 minut w zależności od dawki.</p> <p>Produktu Yervoy nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.</p> <p>W czasie podawania w skojarzeniu z niwolumabem, niwolumab należy podawać jako pierwszy, a produkt Yervoy należy podawać po nim tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ipilimumab, jako antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. 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. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.</p>

Źródło: ChPL Yevoy

Skróty: CTLA-4 - białko kodowane przez gen CTLA4

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Opdivo

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.06.2015, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</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 tylko 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:</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy:</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:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonablonkowy rak głowy i szyi:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonablonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: PFS - czas przeżycia bez progresji (ang. progression free survival), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Yervoy

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13.07.2011, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<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 tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p>
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Yervoy

Skróty: PFS - czas przeżycia bez progresji (ang. progression free survival), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy w leczeniu czerniaka była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji:

- w leczeniu czerniaka skóry z przerzutami do żołądka i tkanek miękkich w 2020 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Terapia dotyczyła pacjentów kwalifikujących się do 3. linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry. Zarówno Rada Przejrzystości oraz AOTMiT uznały refundację wnioskowanej terapii za niezasadną. W uzasadnieniu podano m.in., że brak badań potwierdzających skuteczność wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji (Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 2 marca 2020 r., Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2020 z dnia 2 marca 2020 roku, Opinia nr 22/2020 z dnia 5 marca 2020 r., Opinia nr 23/2020 z dnia 5 marca 2020 r. AOTMiT);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym) w 2017 r. w ramach programu lekowego. Terapia dotyczyła pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Rada Przejrzystości uznała refundację wnioskowanej terapii za zasadną w ramach istniejących grup limitowych dla poszczególnych leków oraz pod warunkiem włączenia wnioskowanej terapii do programu lekowego B.59. "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD10 C43)". Rada Przejrzystości uznała zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka za niewystarczający. Prezes Agencji rekomendował objęcie wnioskowanej terapii refundacją (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 r., Rekomendacja nr 20/2018 z dnia 16 marca 2018 r.).

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinia RP oraz Rekomendacje Prezesa/Opinia AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 2 marca 2020 r.</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2020 z dnia 2 marca 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), (...) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty):</u></p> <p>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. Wnioskowana terapia byłaby więc trzecią linią leczenia uogólnionego czerniaka skóry. Brak jest jednak informacji o stanie ogólnym oraz czynnikach rokowniczych.</p> <p>Zastosowanie wnioskowanych technologii (niwolumabu z ipilimumabem) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, jednak, jak podano w ChPL, rejestracja ocenianych 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, a więc terapię niwolumabem i ipilimumabem stosowano u nich w I linii leczenia zaawansowanej choroby.</p> <p>Wyniki badań nie sugerują istotnych korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.</p> <p>Zdaniem ekspertów klinicznych, nie ma żadnych dowodów, że zastosowanie 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 natomiast wysoce toksyczne.</p> <p>Koszt terapii skojarzonej jest nieproporcjonalnie wysoki w stosunku do możliwych do uzyskania korzyści.</p>
<p>Opinia nr 22/2020 z dnia 5 marca 2020 r. AOTMiT</p> <p>Opinia nr 23/2020 z dnia 5 marca 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty):</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinia RP oraz Rekomendacje Prezesa/Opinia AOTMiT
	<p>Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci z przerzutowym czerniakiem skóry, u których zastosowano: leczenie operacyjne, monoterapię pembrolizumabem jak i ipilimumabem. Dla tak zdefiniowanej populacji brak jest badań potwierdzających skuteczność wnioskowanej interwencji. Potwierdził to ekspert kliniczny, który wskazał, iż „Nie ma żadnych dowodów, że zastosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem (anty-PD-1 z anty-CTLA-4) po zastosowaniu łącznie w sekwencji anty-PD-1 i anty CTLA-4 (odpowiednio pembrolizumabu i ipilimumabu) jest uzasadnione z punktu widzenia korzyści klinicznych, jest za to wysoce toksyczne.”</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono 2 retrospektywne badania wieloośrodkowe: Parakh 2018, Zimmer 2017. Badania te odnosiły się do zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem skóry, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z czego wszyscy przeszli terapię lekiem anty-PD-1, a część stosowała również ipilimumab. Jednakże na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach nie można stwierdzić ilu pacjentów w zakwalifikowanych badaniach jest zgodnych z populacją docelową (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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, (...), • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, (...), • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (...), 5 mg/ml, 1 fio ka 10ml (...), • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (...), 5 mg/ml, 1 fio ka 40ml (...), <p>w ramach istniejących grup limitowych dla wnioskowanych leków i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem włączenia przedmiotowego leczenia do istniejącego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Problem kliniczny</i></p> <p>Czerniak skóry występuje w Polsce z częstością 6,6/100 tys. rocznie. Wielu chorych jest skutecznie leczonych operacyjnie we wczesnej fazie choroby. Czerniak należy do nowotworów często dających przerzuty. Przeżycie w uogólnionym czerniaku nie przekracza 12 miesięcy. Niwolumab i ipilimumab (Opdivo i Yervoy) to nowoczesne leki o odmiennych mechanizmach działania stosowane w immunoterapii nowotworów. Obie substancje były pozytywnie ocenione przez AOTMiT osobno w monoterapii leczenia zaawansowanego czerniaka. Obecnie przedmiotem oceny jest ich stosowanie skojarzone.</p> <p><i>Dowody naukowe</i></p> <p>Jedno badanie RCT - Checkmate 067, w którym oceniono efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w połączeniu z ipilimumabem w stosunku do monoterapii niwolumabem oraz monoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Terapia skojarzona w porównaniu do terapii niwolumabem wydłużała przeżycie bez progresji o 4,6 miesiąca i nieznamienne zmniejszając umieralność całkowitą o 18%. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego jest porównywalny do profilu tych samych leków stosowanych w monoterapii.</p> <p><i>Problem ekonomiczny</i></p> <p>Koszt dodatkowego QALY, przy zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii, jest poniżej ustawowego progu efektywności kosztowej. Z uwagi na zwiększenie dotychczasowej populacji chorych i znacząco większy wpływ na budżet płatnika Rada uważa za zasadne pogłębienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><i>Główne argumenty decyzji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • mocne dowody naukowe na skuteczność; • uwzględnienie w wytycznych; • dobra efektywność kosztowa.
<p>Rekomendacja nr 20/2018 z dnia 16 marca 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fio ka 10ml (...), • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml (...), • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (...), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (...), • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (...), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (...), <p>w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty):</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie Checkmate 067, porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w połączeniu z ipilimumabem w stosunku do monoterapii niwolumabem oraz monoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Zgodnie z wynikami tego badania stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z istotną statystycznie przewagą obejmującą: dłuższą o 4,6 miesiąca medianę przeżycia wolnego od progresji (11,5 msc vs 6,9 msc), wyższą o 78%</p>

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinia RP oraz Rekomendacje Prezesa/Opinia AOTMiT
	<p>szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (56% vs 42%), wyższą o 62% szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (36% vs 26%). Nie wykazano jednakże statystycznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite czy też całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponadto, konstrukcja badania nie uwzględniała oceny jakości życia pacjentów, co jest istotne w kontekście możliwego gorszego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej.</p> <p>Jednakże należy mieć na uwadze fakt, iż brak jest badań umożliwiających bezpośrednie porównanie wnioskowanej terapii z pozostałymi możliwymi komparatorami: pembrolizumabem lub dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynem lub wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana terapia w porównaniu z monoterapią ipilimumabem jest kosztowo efektywna. Na niepewność przedstawionego wyniku wpływa fakt, iż w przedstawionych badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia. Natomiast stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem utraty pacjentów z powodu toksyczności leku (ryzyko względne wynosiło 3,12 [95% CI: 2,3; 4,28]), co wskazuje, że leczenie mogło wpływać na jakość życia pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest (podobnie jak w przypadku analizy klinicznej) brak porównania z pozostałymi refundowanymi komparatorami.</p> <p>Przedstawiono trzy rekomendacje refundacyjne: pozytywną (pan-Canadian Oncology Drug Review 2017), pozytywną warunkową (National Institute for Health and Care Excellence 2016), negatywną (National Centre for Pharmacoeconomics 2016). Dokumenty te pozytywnie odnoszą się do efektów klinicznych jednakże zwracają uwagę na znaczne koszty, co było również powodem wydania negatywnej rekomendacji.</p>

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, PD-1 - receptor programowanej śmierci 1, CTLA-4 – białko kodowane przez gen CTLA4, RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. Randomized Controlled Trial), AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, QALY – wskaźnik stanu zdrowia osoby lub grupy, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (ang. quality-adjusted life year)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opdivo 1 fiolka 4ml - [redacted] ▪ Opdivo 1 fiolka 10ml - [redacted] ▪ Yervoy 1 fiolka 10ml - [redacted] ▪ Yervoy 1 fiolka 40ml - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejące grupy limitowe
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych
--	---

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted content]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted content]
Dawkowanie	[Redacted content]

<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Antykoncepcyjne przeciwdziałanie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kontrola „follow-up” pacjentów, u których leczenie niwolumabem zostało czasowo zawieszono</p>	<p>[Redacted text]</p>

Skróty: RECIST - kryteria oceny onkologicznych pacjentów, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta, AST - aminotransferaza asparaginianowa, ALT - aminotransferaza alaninowa, LFTs - badanie czynności wątroby, HuMAb - ludzkie przeciwciała monoklonalne, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobina G4, TSH - hormon tyreotropowy, T4 - tyroksyna (hormon tarczycy), LDH - dehydrogenaza mleczanowa, TK - tomografia komputerowa, MRI - rezonans magnetyczny, EKG – elektrokardiogram, RTG – rentgenogram, GGN - górna granica normy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. W stosunku do zapisów rejestracyjnych zawężono populację pacjentów do chorych nieleczonych farmakologicznie z powodu czerniaka (ChPL Opdivo i Yervoy nie precyzuje linii leczenia, w której należy stosować terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem).

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego nie odnoszą się do kwestii ekspresji PD-L1 na komórkach guza, tymczasem ChPL obu leków podają, że przewaga terapii skojarzonej niwolumabem

i ipilimumabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) nad monoterapią niwolumabem dotyczy tylko pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

Warto wspomnieć, że terapia skojarzona Opdivo i Yervoy w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego była już oceniana przez Agencję w bardzo zbliżonym wskazaniu. W 2017 roku wnioskowano o refundację ww. terapii dla pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, co spotkało się z pozytywną opinią Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji.

Kategoria refundacyjna, cena i poziom odpłatności

Wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD 10 C43) o terapię skojarzoną lekami Opdivo i Yervoy. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leków Opdivo i Yervoy, będą one dostępne bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Obwieszczeniu 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.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie leków Opdivo i Yervoy w ocenianym wskazaniu do istniejących grup limitowych: niwolumab - 1144.0 oraz ipilimumab - 1124.0. Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.59, B.6, B.10, B.100, B.52 w ramach tej samej grupy limitowej. Ipilimumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.59. Z uwagi na powyższe, wnioskowanie o zakwalifikowanie leków do istniejących grup limitowych jest zasadne.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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. [AWA OT.4331.11.2017]

Klasyfikacja

Obecnie stosuje się klasyfikację zaawansowania czerniaka skóry roku z 2018 roku według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, American Joint Committee on Cancer)/ Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, Union Internationale Contre le Cancer). Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszej AWA opisano te, które dotyczą wnioskowanego wskazania:

- III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

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

- IV stopień - przerzuty w narządach odległych

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z poza regionalnymi przerzutami są lokalizacja przerzutów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). [AWA OT.4331.11.2017]

Epidemiologia

Czerniak skóry jest nowotworem złośliwym o zróżnicowanej zapadalności ze względu na rasę i położenie geograficzne. Największe ryzyko zachorowania występuje u osób rasy białej o jasnym fototypie skóry. Od wielu lat obserwuje się trend wzrastającej liczby zachorowań na całym świecie, jednakże odsetek zgonów zwiększa się w mniejszym stopniu, co może mieć związek z wyższą wykrywalnością czerniaka skóry we wcześniejszym stadium oraz zwiększoną świadomością pacjentów i personelu medycznego.

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). [Ruka 2006, Rutkowski 2019, Michalska-Jakubus 2019, KRN 2020]

Etiologia i patogenez

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

Czynniki ryzyka są:

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

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

- 1) znamiona melanocytowe – powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które ujawniają się w różnym okresie życia:
 - znamię dysplastyczne (atypowe),
 - znamię melanocytowe wrodzone,
 - znamię łączące,
 - znamię błękitne,
- 2) plamy barwinkowe (bardzo rzadko). [AWA OT.4331.11.2017]

Rozpoznanie choroby

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

Cechy zmiany skórnej nasuwające podejrzenia czerniaka:

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

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

Do potwierdzenia rozpoznania i ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz rokowania konieczne jest badanie histopatologiczne. Podejrzaną zmianę skórną wycina się w całości z niewielkim marginesem (1-3 mm), a w razie potwierdzenia czerniaka, w zależności od jego zaawansowania, podejmuje się decyzję o poszerzeniu wycięcia tak, aby uzyskać optymalny margines chirurgiczny oraz kwalifikuje się chorych do biopsji węzła wartowniczego (obecnie wykonuje się biopsję węzła wartowniczego w przypadku niektórych czerniaków o grubości >0,8 mm). W ocenie zaawansowania obecnie zaleca się stosowanie klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC) opartej na systemie TNM. Do oceny zaawansowania miejscowego stosuje się metodę Breslowa, polegającą na pomiarze grubości nacieku czerniaka w skali metrycznej. Dodatkowo mikroskopowo ocenia się obecność owrzodzenia i aktywność mitotyczną czerniaka. [AWA OT.4331.11.2017]

Leczenie

1. Leczenie operacyjne - jest postępowaniem z wyboru. Obejmuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsję węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze sływu chłonki). W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego sływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i – najlepiej – potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.
2. Leczenie czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsialego:

W przypadku, gdy zmiana jest nieresekcyjna, stosuje się leczenie farmakologiczne przy wykorzystaniu:

- a. leczenia cytotoksycznego – dakarbazyny,
- b. immunoterapii: leki anty PD-L1 (niwolumab lub pembrolizumab) i przeciwciała anty-CLA-4 (ipilimumab) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu (w Polsce refundowane jedynie w monoterapii),
- c. leczenia ukierunkowanego molekularnie: u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem). [PTOK 2019]

Rokowanie i przebieg naturalny

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

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

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). W Europie wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów z IV stopniem zaawansowania wynosi 9-28%. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. [AWA OT.4331.11.2017]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z uwagi na brak aktualnych danych dotyczących liczby pacjentów chorych na czerniaka leczonych poszczególnymi lekami poniżej przedstawiono dane z AWA nr OT.4331.11.2017. Według danych NFZ za lata 2013-2017 w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" refundowano następujące leki jako monoterapie: ipilimumab, dabrafenib, wemurafenib, trametynib, pembrolizumab oraz niwolumab. Oprócz tego refundowano terapie skojarzone wemurafenibu z kobimety nibem oraz dabrafenibu z tramety nibem. W 2017 roku (dane za ten rok obejmują okres: styczeń - wrzesień) zrefundowano leki dla łącznie 614 pacjentów, w tym najczęściej refundowano niwolumab (udział 31,6%), pembrolizumab (24,8%), terapię skojarzoną dabrafenib+tramety nib (14,3%), ipilimumab (11,7%) oraz dabrafenib (8,1%).

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące): C43 Czerniak złośliwy (z rozszerzeniami) leczonych substancją czynną:	2013	2014	2015	2016	2017*
ipilimumab		52	215	123	72
dabrafenib			19	175	50
wemurafenib	162**	243	236	99	22
trametynib			1	2	1
pembrolizumab				47	152
niwolumab				58	194
wemurafenib+kobimety nib	3**	2	6	21	34
dabrafenib+tramety nib				15	88
kobimety nib					1***
Łącznie	165	297	477	540	614

*dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń - wrzesień

**wemurafen b włączono do refundacji od 01.03.2013 r.

***kobimety n b nie jest refundowany w monoterapii, jedynie w terapii skojarzonej z wemurafenibem w ramach programu lekowego B.48

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 22.07.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie miejsca w wytycznych ocenianej terapii oraz komparatorów. 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. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 3 dokumenty: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r., wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology z 2019 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

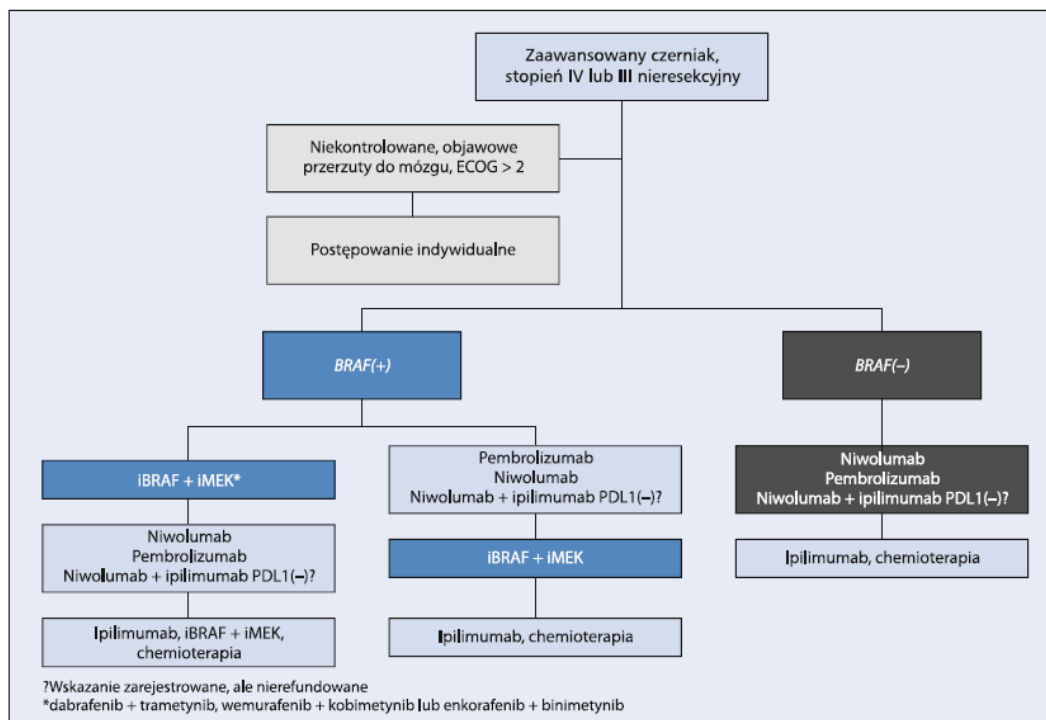
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne kliniczne	
<p>PTOK 2019 (tłumaczenie pracy Rutkowski 2019) (polskie)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniakach skóry. Poniżej ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia.</p> <p><i>Postęp w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, wiąże się z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-CTLA4 lub anti-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>Dakarbazyna 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><u>Immunoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>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 oni 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);</i> • <i>niwolumab w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie (I,A);</i> • <i>pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (I,A);</i> • skojarzenie niwolumabu lub pembrolizumabu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (ipilimumabem) (I, B). <p><i>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.</i></p> <p><i>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%.</i></p> <p><i>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).</i></p> <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF (oznaczenie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu) (I, A).</i> • <i>W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF — dabrafenibu (charakteryzującego się skutecznością porównywalną do wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. mniejszą toksycznością skórą). (I, A)</i> • <i>W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK (iMEK) — trametynybu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF (I, B).</i> • <i>Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM i COLUMBUS) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynybem, wemurafenibu z kobimetynybem lub enkorafenibu z binimetynybem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności (I, A).</i> • <i>Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji. (II, B)</i> • <i>Ponieważ inhibitory BRAF (+ inhibitory MEK) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinny się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami BRAF (...). W rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją KIT obserwowano aktywność inhibitorów kinazy KIT (II, B).</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Zagraniczne wytyczne kliniczne	
<p>NCCN 2020 (amerykańskie)</p> <p>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.</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 anty 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 • celowana terapia skojarzona, gdy występuje mutacja BRAF V600, preferowana w sytuacji, gdy istnieje kliniczna potrzeba uzyskania wczesnej odpowiedzi:^{2,3} <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (siła rekomendacji - kategoria 1) ○ terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem (siła rekomendacji - kategoria 1) ○ terapia skojarzona enkorafenibem i binimetynibem (siła rekomendacji - kategoria 1) <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 nieznan. 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 anty-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 Ponieważ inhibitory BRAF/MEK mają krótszy czas do uzyskania odpowiedzi w porównaniu z immunoterapeutykami ukierunkowanymi na punkty kontroli odpowiedzi immunologicznej, mogą być preferowane u pacjentów z szybką progresją choroby i/lub objawami</p> <p>³ Jeśli terapia skojarzona inhibitorami BRAF/MEK jest przeciwwskazana, monoterapia inhibitorem BRAF dabrafenibem lub trametynibem jest rekomendowana, szczególnie u pacjentów którzy nie są odpowiednimi kandydatami do zastosowania immunoterapii</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>Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto</p> <p>2B (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>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu czerniaka skóry. Poniżej ograniczono się do opisu postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia.</p> <p><u>I linia leczenia nieoperacyjnego nowotworu w stopniu zaawansowania III/IV u pacjentów bez mutacji BRAF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w skojarzeniu z anty-CTLA-4 (ipilimumab) [I,A] • leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) [I,A] • talimogen laherparepkek (T-VEC) u pacjentów z nowotworem nieoperacyjnym [I,B] <p><u>I linia leczenia nieoperacyjnego nowotworu w stopniu zaawansowania III/IV u pacjentów z mutacją BRAF</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona inh bitorami BRAF (wemurafenib, dabrafenib, enkorafen b) i MEK (kobimetyn b, trametyn b, binimetynib) – jeśli zastosowanie immunoterapii nie jest bezpieczne [I,A] • leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) [I,A] • leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w skojarzeniu z anty-CTLA-4 (ipilimumab) [I,A] • talimogen laherparepwek (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 opcjami terapeutycznymi w I linii leczenia jest immunoterapia I linii jak powyżej. <p>Decyzja dotycząca zastosowania w pierwszej linii leczenia terapii celowanej lub immunoterapii jest obecnie przedmiotem oceny w badaniach prospektywnych (SECOMBIT, NCT02631447), których celem jest zdefiniowanie najlepszej sekwencji leczenia pod względem wpływu na OS. Nie ma badań randomizowanych porównujących oba podejścia, ale wyniki metaanaliz sugerują, że pomimo lepszych wyników uzyskiwanych w ciągu pierwszych 12 miesięcy podczas stosowania terapii celowanej, pacjenci stosujący immunoterapię mogą mieć lepsze wyniki dotyczące przeżycia po 1 roku. Pacjenci, 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, powinni w pierwszej kolejności mieć rozważone zastosowanie immunoterapii, zachowując terapie celowane na kolejne linie leczenia.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędny) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędny (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: NCCN – 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, ESMO – European Society for Medical Oncology, PD-1 – receptor programowanej śmierci, CTLA-4 – białko kodowane przez gen CTLA4, MEK – kinazy aktywowane mitogenami, BRAF – kinazy seroninowo-treoninowe B-Raf

Poniżej przedstawiono schemat leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III przedstawiony w wytycznych PTOK z 2019 r.



Rysunek 1. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III (źródło: PTOK 2019)

Wszystkie opisane 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 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.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano jedną opinię ekspercką, jednak z uwagi na konflikt interesów nie została ona przytoczona w AWA.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV następujące leki:
 - ipilimumab po niepowodzeniu co najmniej jednego leczenia systemowego,
 - pembrolizumab lub niwolumab u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie,
- w ramach programu lekowego B.48 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry, gdy w komórkach

nowotworowych potwierdzono mutację BRAF V600 za pomocą zwalidowanego testu: wemurafenib i kobimetynib,

- w ramach programu lekowego B.72. „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)” w leczeniu nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka, gdy w komórkach nowotworowych potwierdzono mutację BRAF V600 za pomocą zwalidowanego testu: dabrafenib i trametynib,
- w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10 C43 refundowane są m.in.: dakarbazyna, paklitaksel, karboplatyna.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii skojarzonej niwolumabem (Opdivo) i ipilimumabem (Yervoy) wskazał niwolumab w monoterapii i pembrolizumab w monoterapii.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie; • Pembrolizumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała w ciągu 30-minutowego wlewu, co 3 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leki z grupy anty-PD-1 są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” od 1 lipca 2016 roku.</i> 	<p>Analitycy nie zgłaszają uwag do wyboru niwolumabu i pembrolizumabu jako komparatorów. Jednakże w opinii Agencji w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF komparatorami powinny być również inhibitory BRAF+MEK.</p>

Skróty: PD-1 – receptor programowanej śmierci, MEK – kinazy aktywowane mitogenami, BRAF – kinazy seroninowo-treoninowe B-Raf

Komentarz Agencji:

W związku z faktem, że wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF komparatorami dla terapii wnioskowanej powinny być również terapie refundowane w I linii leczenia czerniaka z mutacją w genie BRAF czyli dabrafenib z trametynibem oraz wemurafenib z kobimetynibem. Wytyczne kliniczne nie dają jednoznacznych zaleceń co do stosowania u pacjentów z mutacją w genie BRAF immunoterapii lub terapii celowanej, stąd możliwe jest że refundowana terapia niwolumabem i ipilimumabem u części pacjentów zostanie wybrana jako terapia I linii zamiast inhibitorów BRAF+MEK.

Agencja w piśmie w sprawie niespełnienia minimalnych wymagań zwróciła się do wnioskodawcy z prośbą o porównanie się z powyższymi komparatorami. W piśmie wskazano, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej i praktycznej z wszystkimi komparatorami wystarczające będzie zestawienia kosztów i konsekwencji wynikających ze stosowania wnioskowanej interwencji oraz

stosowania terapii pembrolizumabem, dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem oraz wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem oraz uwzględnienie terapii I linii inhibitorami BRAF i MEK w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego. Wnioskodawca ustosunkował się do powyższych próśb w przedłożonych uzupełnieniach.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej niwolumabem (NIVO) i ipilimumabem (IPI) w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> 1 linia leczenia; Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w innym stanie klinicznym np. czerniak gałki ocznej; Populacja pediatryczna i/lub młodzież. 	Brak uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab podawany dożylnie w ciągu 60 minut w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała, podawanym dożylnie przez 90 minut; Następnie w drugiej fazie leczenia: niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała, w postaci 60-minutowego dożylnego wlewu, co 2 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania NIVO lub IPI inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie schematu innego niż zalecany); Podanie NIVO, IPI inną drogą niż zalecana. 	Zgodnie z ChPL Opdivo w drugiej fazie leczenia monoterapię niwolumabem należy stosować dawce 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut, tym samym kryterium włączenia w tym zakresie jest niezgodne z aktualnymi zapisami ChPL, a także zapisami we wnioskowanym programie lekowym.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w monoterapii podawany dożylnie w ciągu 60-minutowego wlewu w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie; Pembrolizumab w monoterapii podawany dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała w ciągu 30-minutowego wlewu, co 3 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; Podanie leków inną drogą niż zalecana; Porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia. 	Zgodnie z ChPL Opdivo obecnie niwolumab w monoterapii stosuje się w dawce 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut, tym samym kryterium włączenia w tym zakresie jest niezgodne z aktualnymi zapisami ChPL.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS – ang. overall survival); Przeżycie bez progresji choroby (PFS – ang. progression-free survival); Czas wolny od terapii/czas do kolejnej linii leczenia (TFI, ang. treatment-free interval); Przeżycie wolne od terapii (TFS, ang. treatment free survival); Odsetków pacjentów leczonych w kolejnej linii terapii; Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. objective response); 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę. 	Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. best overall response, BOR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie; Zmiana rozmiaru guza; Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ang. best intracranial response); Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (ang. best extracranial response); Najlepsza odpowiedź ogółem (ang. best overall response); Jakość życia; Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne; Pierwotne badania kliniczne z randomizacją, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji (badania head to head). 	Analiza główna: <ul style="list-style-type: none"> badania wtórne (przeglądy niesystematyczne)/artykuły poglądowe; badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; Badania opublikowane lub badania nieopublikowane, dla których zamawiający udostępnił pełny raport; Publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; Publikacje dostępne w formie doniesień konferencyjnych (prezentacje); Publikacje w języku polskim, angielskim, (w uzasadnionych przypadkach także w innych). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; Publikacje typu list, komentarz, abstrakt; Nieadekwatny język publikacji. 	Brak uwag.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

Wnioskodawca wskazał, iż do analizy dodatkowej włączane będą również badania/dane, niespełniające kryteriów łączenia do analizy głównej, m.in.:

- dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy, które zostaną wykorzystane w poszerzonej analizie efektywności praktycznej;
- opublikowane/nieopublikowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej, analizujące bezpieczeństwo terapii skojarzonej NIVO+IPI podczas dłuższego niż w analizie głównej okresu obserwacji; opublikowane badania kliniczne analizujące zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek leku a częstością występowania zdarzeń niepożądanych, które zostaną wykorzystane w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz), rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu) oraz piśmiennictwa doniesień naukowych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 19 lutego 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów niwolumab i pembrolizumab w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne z randomizacją Checkmate 067 (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.

Ponadto włączono prospektywne, randomizowane badanie kliniczne Long 2018 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.

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki następujących badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej:

- CheckMate 069 (Hodi 2016) – randomizowane badanie oceniające NIVO+IPI vs IPI,
- CheckMate 511 (Lebbe 2019 – randomizowane badania porównujące dwa schematy dawkowania NIVO 3mg/kg + IPI 1mg/kg vs NIVO 1mg/kg + IPI 3mg/kg,
- CheckMate 204 (Tawbi 2019) – badanie jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa NIVO + IPI w populacji pacjentów z czerniakiem i nieleczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu;
- CA 209-004 (Wolchok 2013) – badanie I fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIVO oraz IPI, stosowanych w różnych dawkach w skojarzeniu lub w sekwencji;
- badania typu real-world data bez grupy kontrolnej (Parakh 2018 i CheckMate 218).

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 przeprowadzenie 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.

Wnioskodawca wskazał, że nie odnalazł badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania Checkmate 067 oraz badania Long 2018 dotyczących stosowania terapii skojarzonej NIVO + IPI w porównaniu do stosowania monoterapii NIVO u nieleczonych wcześniej pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

Charakterystyka pozostałych badań pierwotnych, niespełniających kryteriów włączenia do głównej analizy, włączonych do przeglądu wnioskodawcy znajduje w AKL wnioskodawcy w rozdziale 10.3.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Checkmate 067 (Larkin 2015, Wolchok 2017, Hodi 2018, Larkin 2019) NCT01844505 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squ bb</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w dawce 1 mg/kg + ipilimumab w dawce 3 mg/kg, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie NIVO w monoterapii w dawce 3 mg/kg, co 2 tygodnie przez co najmniej 3 cykle. <p><u>Komparator*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie + placebo imitujące ipilimumab <p><u>Okres obserwacji (najdłuższy dostępny):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> min. 60 miesięcy (5 lat); mediana dla grupy NIVO+IPI 54,6 mies., dla grupy NIVO 36,0 mies. <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność – analiza ITT Bezpieczeństwo – analiza w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Potwierdzony, wcześniej nieleczony czerniak w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 pkt.; Dostęp do wyników biopsji poszczególnych pacjentów w celu określenia statusu biomarkerów; Choroba mierzalna w oparciu o wynik TK, MRI, zgodnie z kryteriami RESIST 1.1. <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aktywne przerzuty do mózgu lub do opon mózgowo-rdzeniowych; Czerniak oka; Choroby autoimmunologiczne. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NIVO+IPI: 314 osób Grupa NIVO: 316 osób</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa NIVO+IP: 301 osób Grupa NIVO: 289 osób</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIVO vs IPI i porównania NIVO+IPI vs IPI, Przeżycie bez progresji choroby (PFS) dla porównania NIVO vs IPI i porównania NIVO+IPI vs IPI; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIVO+IPI vs NIVO, Przeżycie bez progresji choroby (PFS) dla porównania NIVO+IPI vs NIVO; Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective response rate); Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30; Bezpieczeństwo. <p>Oceny dokonano za pomocą kryteriów RECIST 1.1. Powołano komitet, który monitorował zbierane dane.</p>
<p>Long 2018 (wyniki z dłuższego okresu obserwacji zaprezentowano za abstraktem konf. Long 2019) NCT02374242 <u>Źródło finansowania:</u> Melanoma Institute Australia, Melanoma and Skin Cancer Trials Limited, Bristol-Myers Squ bb</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne II fazy, przeprowadzone metodą otwartą <u>Hipoteza:</u> nie określono <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie plus ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała dożylnie co 3 tygodnie, cztery dawki (faza indukcji), a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie (faza konsolidacji). <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie. <p><u>Okres obserwacji (najdłuższy dostępny):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana 17 miesięcy, mediana 34 miesięcy (dane długoterminowe opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Potwierdzony histologicznie czerniak w stopniu zaawansowania IV (wg kryteriów AJCC), Stan sprawności ECOG 0-2, a przewidywana długość życia >30 dni, Obecność co najmniej jednego mierzalnego wg kryteriów RECIST 1.1 przerzutu do mózgu (≥ 5mm and ≤ 40mm), Brak wcześniejszego leczenia miejscowego przerzutów do mózgu (leczenie chirurgiczne, stereotaktyczna radiochirurgia lub radioterapia), Brak objawów neurologicznych, U pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF potwierdzona progresja śródczaszkowa (RECIST > 20% lub nowe mierzalne przerzuty do 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (best intracranial response). <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa (best extracranial response), Najlepsza odpowiedź ogółem (best overall response), Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS): intracranial, extracranial, overall, Przeżycie całkowite, (overall survival, OS), Bezpieczeństwo. <p>Oceny dokonano za pomocą zmodyfikowanych pod ocenę przerzutów do mózgu kryteriów RECIST 1.1. Ocenę przeprowadzał badacz (brak centralnej oceny).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena pierwszorzędowego punktu końcowego i bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku 	<p>mózgu) w porównaniu z odpowiedzią śródczaszkową podczas leczenia inhibitorem BRAF i potwierdzone drugim skanem mózgu MRI po okresie wyplukiwania leku (+/- 3 dni; okresy wyplukiwania: dabrafenib = 5 dni, trametynib = 20 dni).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzony wywiad w kierunku czerniaka oka lub aktualny czerniak oka, Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na współstymulację limfocytów T lub mające punkt uchwytu w szlakach punktów kontrolnych, Pacjenci z aktywną, znaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną; Obecne leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami, z wyjątkiem prednizonu w dawkach nieimmunosupresyjnych ≤ 10 mg / dzień (lub równoważny). Dowolny lek badany lub terapia dotycząca leczenia czerniaka przyjęta w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania lub czasu różnoważnego 5-ciu okresów półtrwania danej substancji. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NIVO+IPI: 35 Grupa NIVO: 25</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa NIVO+IP: 19 osób Grupa NIVO: 19 osób</p>	

*w badaniu Checkmate 067 było również ramię monoterapii ipilimumabem, jednak nie zostało ono uwzględnione w AKL, ponieważ IPI nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii

Skróty: NIVO - niwolumab, IPI - ipilimumab, ECOG - skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, RECIST - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby, ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie, TK - tomografia komputerowa, MRI - rezonans magnetyczny, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, PD-1 – receptor programowanej śmierci, CTLA-4 – białko kodowane przez gen CTLA4, BRAF – kinazy seroninowo-treoninowe B-Raf

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania Checkmate 067 oraz badania Long 2018 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny popełniania błędów systematycznego. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Wnioskodawcę

Oceniany element	Checkmate 067	Long 2018
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Wysokie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Wysokie

Oceniany element	Checkmate 067	Long 2018
Niekompletne dane	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Wysokie	Nieznane
Ogółem	Niskie	Wysokie

Badanie Checkmate 067 charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego natomiast badanie Long 2018 charakteryzuje się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego z uwagi na brak zaślepienia badaczy i pacjentów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 8 AKL wnioskodawcy):

- *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;*
- *Część danych uwzględnionych w analizach dodatkowych niniejszego opracowania wymagała przeprowadzenia własnych kalkulacji (np. odsetek utraty pacjentów z badania), a w części przypadków nie istniała możliwość przeprowadzenia własnych obliczeń statystycznych lub dane, które przedstawiono oparto o wyniki uzyskane dla jednego ramienia (NIVO+IPI).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- 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.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 8 AKL wnioskodawcy):

- *W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania nie odnaleziono badań typu head to head, których celem byłaby ocena skuteczności leczenia skojarzonego NIVO+IPI z pembrolizumabem w monoterapii. Podjęto próbę przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Zidentyfikowano badanie Keynote 006, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z ipilimumabem vs ipilimumab w populacji pacjentów z czerniakiem w stopniu zaawansowania III lub IV. Jednakże, w związku z faktem, iż w badaniu Keynote 006 stosowano dawkę pembrolizumabu 10mg/kg mc co 3 tygodnie, zaistniała konieczność kolejnego przejścia pośredniego do dawki 2 mg/kg mc (...). Należy pamiętać, że kolejne przejścia w ramach analizy pośredniej obniżają wiarygodność uzyskanych wyników. (...) W oparciu o wytyczne można wnioskować o porównywalnej skuteczności monoterapii niwolumabem i pembrolizumabem. (...) odstąpiono od przeprowadzenia analizy pośredniej dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem vs pembrolizumab, przyjęto porównywalną skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu jako monoterapii.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak analizy statystycznej danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby z badania Long 2018.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem vs niwolumab w monoterapii

Badanie Checkmate 067

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania Checkmate 067. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, przedstawiono wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie (IS).

Przeżycie całkowite

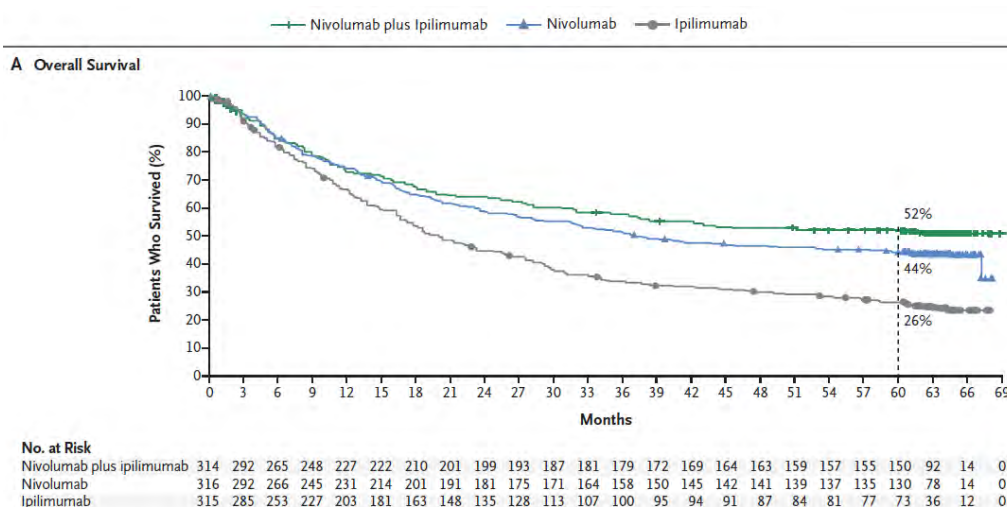
W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat analiza przeżycia całkowitego wykazała 17% redukcję ryzyka zgonu w grupie leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem (NIVO+IPI) w stosunku do monoterapii niwolumabem (NIVO). Wynik nie jest istotny statystycznie. Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO.

Warto nadmienić, że w badaniu Checkmate 067 po 5 latach obserwacji statystycznie istotną różnicę między terapiami NIVO+IPI vs NIVO w zakresie poprawy przeżycia całkowitego wykazano wyłącznie w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,97). Ponadto wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF terapia NIVO+IPI wykazała większą redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z monoterapią NIVO niż w podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF, jednakże wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS) w badaniu Checkmate 067 z najdłuższego okresu obserwacji

Badana grupa	NIVO + IPI		NIVO		HR (95% CI)
	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N	
Cała populacja	nie osiągnięto (38,2; nie osiągnięto)	314	36,9 (28,2; 58,7)	316	0,83 (0,67; 1,03)
Podgrupa z PD-L1 <1%	61,4 (26,4; nie osiągnięto)	123	23,5 (13,0; 36,5)	117	0,69 (0,50; 0,97)
Podgrupa z mutacją w genie BRAF	nie osiągnięto (50,7; nie osiągnięto)	103	45,5 (26,4; nie osiągnięto)	98	0,70 (0,46; 1,05)
Podgrupa bez mutacji BRAF	39,1 (27,5; nie osiągnięto)	211	34,4 (24,1; 59,2)	218	0,89 (0,69; 1,15)

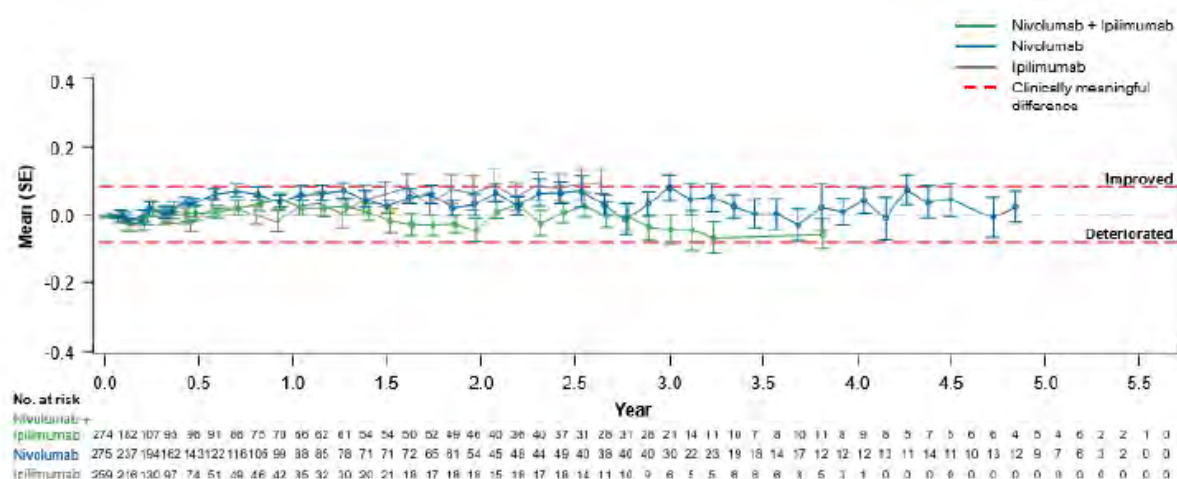
Skróty: HR - ryzyko względne (hazard ratio), PD-1 – receptor programowanej śmierci, BRAF – kinazy seroninowo-treoninowe B-Raf, NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Rysunek 2. Krzywe Kaplana–Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu Checkmate 067 w całej populacji (źródło: publikacja Larkin 2019)

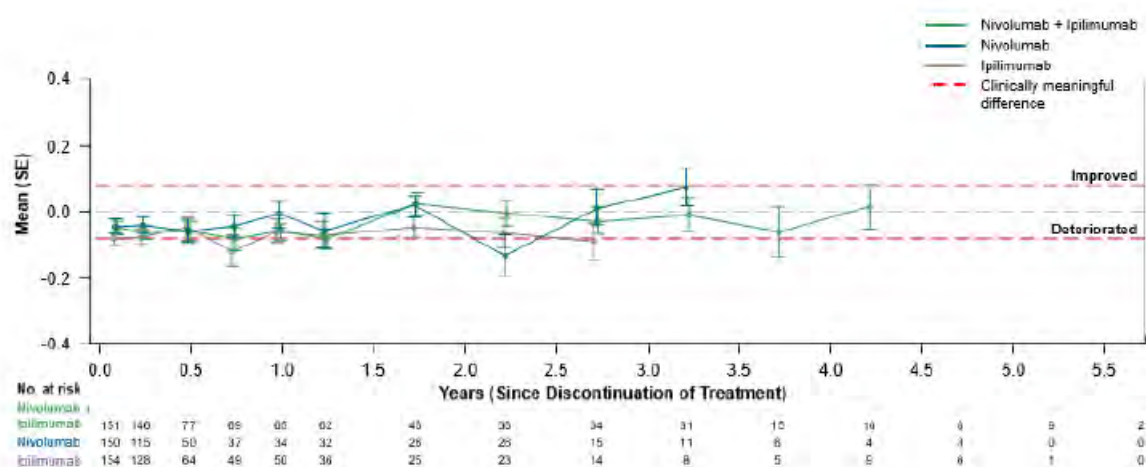
Jakość życia zależna od zdrowia

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. Klinicznie istotna zmiana względem wartości wyjściowych została zdefiniowana jako 0,08 dla wskaźnika użyteczności EQ-5D.

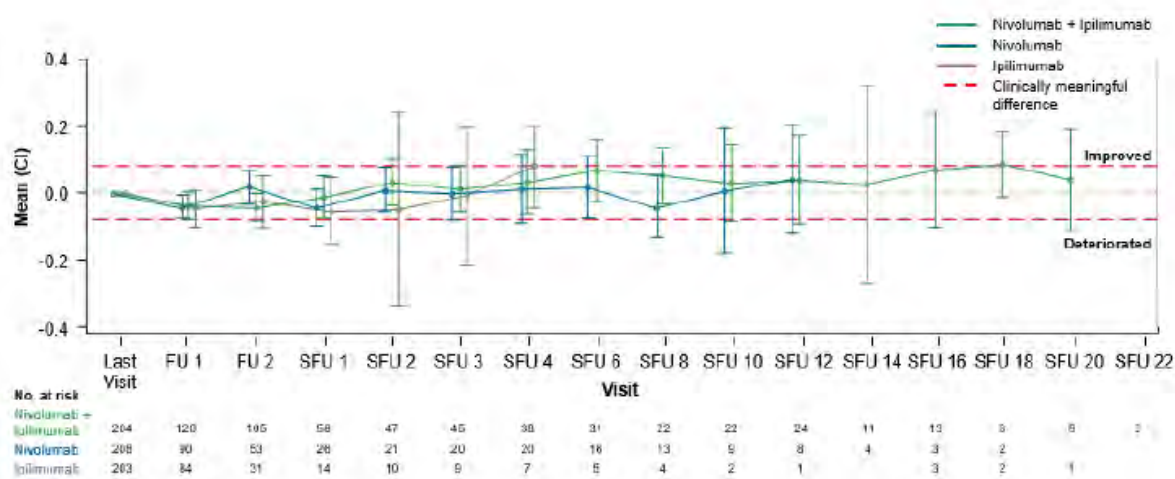
Wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L po 5 latach obserwacji nie wykazały klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia (czerwone linie przerywane na wykresie) zarówno w trakcie terapii jak i po zakończeniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz monoterapii NIVO. Wyniki uzyskane po 5 latach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

Rysunek 3. Zmiany w jakości życia w odniesieniu do wartości początkowej, mierzone wg formularza EQ-5D-3L w badaniu CheckMate 067 w trakcie leczenia (źródło: publikacja Larkin 2019)

Rysunek 4. Zmiany w jakości życia w odniesieniu do wartości początkowej, mierzone za pomocą formularza EQ-5D-3L w badaniu CheckMate 067 podczas obserwacji po zakończeniu leczenia – progresja lub przerwanie przyjmowania terapii (źródło: publikacja Larkin 2019)



Rysunek 5. Zmiany w jakości życia w odniesieniu do wartości uzyskanej w trakcie ostatniej wizyty podczas leczenia, mierzone za pomocą formularza EQ-5D-3L w badaniu CheckMate 067 u pacjentów w okresie przerwy w leczeniu (ang. treatment free interval) (źródło: publikacja Larkin 2019)



Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

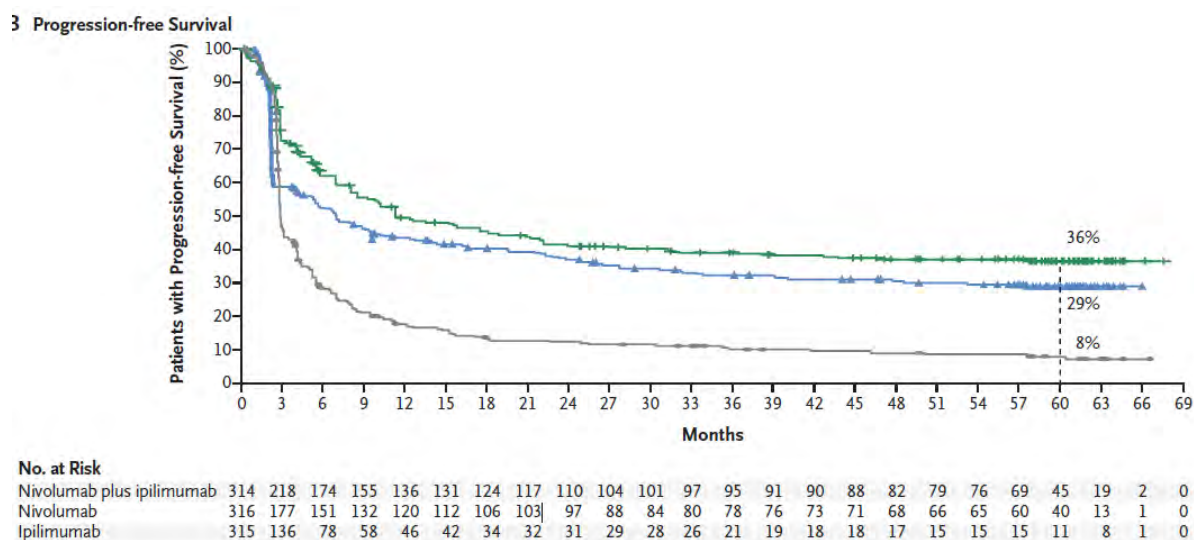
W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym > 5 lat analiza przeżycia bez progresji choroby wykazała 21% redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie leczonych terapią skojarzoną nivolumabem i ipilimumabem (NIVO+IPI) w stosunku do monoterapii nivolumabem (NIVO). Wynik uzyskał istotność statystyczną.

Warto nadmienić, że w badaniu Checkmate 067 po 5 latach obserwacji statystycznie istotną różnicę między terapiami NIVO+IPI vs NIVO w zakresie poprawy PFS wykazano również w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% oraz w podgrupie z ekspresją PD-L1 <5%, ale nie z ekspresją PD-L1 ≥1% oraz ≥5%. Ponadto wśród pacjentów z mutacją w genie BRAF terapia NIVO+IPI wykazała istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z monoterapią NIVO. W podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF wynik nie uzyskał istotności statystycznej. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie bez progresji choroby (PFS) w badaniu Checkmate 067 z najdłuższego okresu obserwacji

Badana grupa	NIVO + IPI		NIVO		HR (95% CI)
	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N	
Cała populacja	11,5 (8,7; 19,3)	314	6,9 (5,1; 10,2)	316	0,79 (0,64; 0,96)
Podgrupa z PD-L1 <1%	11,2 (6,9; 22,2)	123	2,8 (2,8; 5,6)	117	0,66 (0,48; 0,91)
Podgrupa z PD-L1 <5%	11,2 (8,0; 17,5)	210	5,4 (3,0; 7,1)	208	0,77 (0,60; 0,98)
Podgrupa z PD-L1 ≥1%	16,1 (8,9; 39,1)	155	16,2 (8,1; 27,7)	171	0,91 (0,68; 1,22)
Podgrupa z PD-L1 ≥5%	22,1 (9,7; nie osiągnięto)	68	22,3 (9,5; 40,0)	80	0,89 (0,57; 1,37)
Podgrupa z mutacją w genie BRAF	16,8 (8,3; 32)	103	5,6 (2,8; 9,5)	98	0,60 (0,43; 0,86)
Podgrupa bez mutacji BRAF	11,2 (7,0; 18,1)	211	8,2 (5,1; 19,6)	218	0,89 (0,70; 1,13)

Skróty: HR - ryzyko względne (hazard ratio), PD-1 – receptor programowanej śmierci, BRAF – kinazy seroninowo-treoninowe B-Raf, NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Rysunek 6. Krzywe Kaplana–Meiera dla przeżycia bez progresji choroby w badaniu Checkmate 067 w całej populacji (źródło: publikacja Larkin 2019)

*zielona krzywa – terapia NIVO+IPI

*niebieska krzywa – terapia NIVO

Obiektywna odpowiedź na leczenie

W grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) była ok. 1,7 razy większa 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. Parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem zamiast niwolumabem w monoterapii przez >5 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Analiza danych dotyczących najlepszej odpowiedzi na leczenie wskazała na IS większą szansę uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie oraz IS mniejszą szansę wystąpienia progresji podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu z NIVO w monoterapii. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1* z najdłuższego okresu obserwacji w badaniu Checkmate 067

Punkt końcowy*	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Objektywna odpowiedź na leczenie ogółem	183/314 (58)	141/316 (45)	1,73 (1,26; 2,38)	8 (5;18)
Całkowita odpowiedź na leczenie	69/314 (22)	60/316 (19)	1,20 (0,82; 1,77)	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	114/314 (36)	81/316 (26)	1,65 (1,18; 2,33)	10 (6; 29)
Stabilizacja choroby	38/314 (12)	30/316 (9)	1,31 (0,79; 2,18)	-
Progresja choroby	74/314 (24)	121/316 (38)	0,49 (0,35; 0,70)	7 (5; 14)
Brak możliwości oceny	19/314 (6)	24/316 (8)	0,78 (0,42; 1,46)	-

* zgodnie z klasyfikacją RECIST do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narządzie). Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów zmian mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako: całkowitą odpowiedź (CR — complete response), częściową odpowiedź (PR — partial response)

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Ponadto w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania Checkmate 067 dla następujących punktów końcowych (str. 55 – 59 AKL):

- zmiana rozmiaru guza,
- czas wolny od terapii,
- przeżycie wolne od leczenia,
- konieczność zastosowania kolejnej linii leczenia.

Badanie Long 2018

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania Long 2018, przeprowadzonego w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i przerzutami do mózgu. Przedstawiono wyłącznie wyniki z najdłuższego, dostępnego okresu obserwacji. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie (IS).

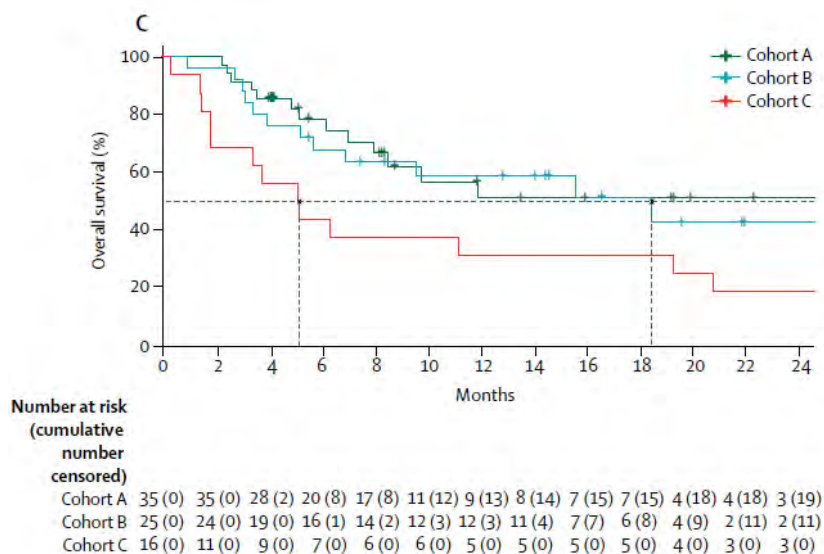
Przeżycie całkowite

W badaniu 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.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS) w badaniu Long 2018

Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana [mies.]	NIVO + IPI		NIVO	
		Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N
Przeżycie całkowite	17	nie osiągnięto (8,5; nie osiągnięto)	35	18,5 (6,9; nie osiągnięto)	25

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Rysunek 7. Krzywe Kaplana–Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu Long 2018 (źródło: publikacja Long 2018)

*zielona krzywa (kohorta A) – terapia NIVO+IPI

*niebieska krzywa (kohorta B) – terapia NIVO

*czerwona krzywa (kohorta C) – terapia NIVO w grupie pacjentów, u których zawiodła terapia miejscowa lub z neurologicznymi objawami lub chorobą opon mózgowo-rdzeniowych, którzy nie brali udziału w randomizacji

Jakość życia zależna od zdrowia

W badaniu Long 2018 nie oceniono jakości życia.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu Long 2018 przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) analizowano w zależności od miejsca wystąpienia progresji choroby wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1: zmiany wewnątrzczaszkowe (intracranial PFS) lub pozaczaszkowe (extracranial PFS).

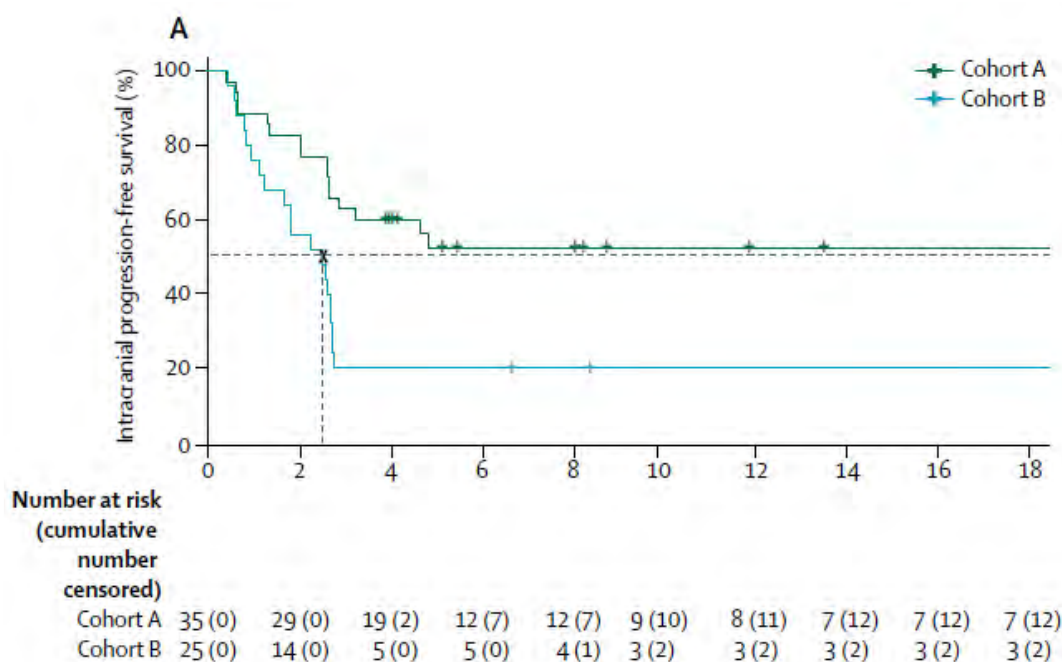
W badaniu Long 2018 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy, mediana przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby w grupie NIVO+IPI nie została osiągnięta, a w grupie NIVO wyniosła 2,5 miesiąca. Wskaźniki przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby po 24 miesiącach 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.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu Long 2018

Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana [mies.]	NIVO + IPI		NIVO	
		Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)	N
PFS wewnątrzczaszkowe	17	nie osiągnięto (2,9; nie osiągnięto)	35	2,5 (1,7; 2,8)	25
PFS zewnątrzczaszkowe	17	13,8 (4,9; nie osiągnięto)	35	2,6 (1,8; 13,8)	25

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Rysunek 8. Krzywe Kaplana–Meiera dla przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby w badaniu Long 2018 (źródło: publikacja Long 2018)

*zielona krzywa (kohorta A) – terapia NIVO+IPI

*niebieska krzywa (kohorta B) – terapia NIVO

Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa

Najlepszą odpowiedź wewnątrzczaszkową w badaniu Long 2018 definiowano jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź zmian śródczaszkowych. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 miesiące wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO. Dla całkowitej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie oraz częściowej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie nie wykazano IS różnic między grupami. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w badaniu Long 2018

Punkt końcowy*	Okres obserwacji, mediana [mies.]	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa	34	18/35 (51%)	5/25 (20%)	4,23 (1,30; 13,83)	4 (2; 12)
Całkowita odpowiedź na leczenie	34	9/35 (26%)	4/25 (16%)	1,82 (0,49; 6,74)	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	17	10/35 (29%)	2/25 (8%)	4,6 (0,91; 23,25)	-

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Najlepsza odpowiedź pozaczaszkowa

Najlepszą odpowiedź pozaczaszkową w badaniu Long 2018 definiowano jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź zmian pozaczaszkowych. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 miesiące nie wykazano IS różnicy między grupą NIVO+IPI a grupą NIVO w zakresie uzyskania odpowiedzi pozaczaszkowej. W ramach 17-miesięcznej obserwacji (mediana) wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania częściowej pozaczaszkowej odpowiedzi na leczenie podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO. Dla całkowitej odpowiedzi pozaczaszkowej nie wykazano IS różnic między grupami.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – pozaczaszkowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w badaniu Long 2018

Punkt końcowy*	Okres obserwacji, mediana [mies.]	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNT (95%CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa	34	17/35 (57%)	6/25 (29%)	2,99 (0,96; 9,28)	-
Całkowita odpowiedź na leczenie	17	1/35 (3%)	2/25 (10%)	0,34 (0,03; 3,95)	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	17	16/35 (53%)	4/25 (19%)	4,42 (1,25; 15,57)	4 (2; 13)

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Niwolumab z ipilimumabem vs terapie inhibitorami BRAF + MEK

Poniżej przedstawiono zestawienie danych dla zbieżnych punktów końcowych z badań, w których oceniono skuteczności terapii inhibitorami BRAF+MEK z wynikami badania Checkmate 067. Jednakże poniższe 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 na co wskazuje również wnioskodawca. *Bazując na takim porównaniu, niemożliwe jest wskazanie przewagi któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego podejścia analitycznego, które podyktowane jest wyłącznie brakiem odpowiednich danych.*

Tabela 21. Współczynniki przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby w badaniu CheckMate 067 oraz w badaniach dotyczących terapii czerniaka inhibitorami BRAF+MEK

Terapia	OS		PFS	
	3-letnie	5-letnie	3-letnie	5-letnie
Niwolumab+Ipilimumab (badanie CheckMate 067)	68%	60%	68%	38%
Dabrafen b+Trametynib (połączone wyniki z badań COMBI-v i COMBI-d)	44%	34%	24%	19%
Wemurafen b+kobimetynib (badanie Co-BRIM)	38,5%	-	-	-

Skróty: PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony oraz główne przyczyny utraty pacjentów z badania

W badaniu Checkmate 067 wykazano ponad dwukrotnie większe ryzyko utraty pacjentów z badania ogółem oraz prawie 5-krotnie większe ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności leków w grupie terapii skojarzonej NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony oraz główne przyczyny utraty pacjentów z badania Checkmate 067

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [mies.]	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zgony	>5 lat	151/313 (48)	175/313 (56)	0,74 (0,40; 1,01)	-
Utrata pacjentów z badania ogółem	>5 lat	301/313 (96)	289/313 (92)	2,08 (1,02; 4,24)	27 (14; 504)
Utrata pacjentów z badania z powodu toksyczności leku	>5 lat	139/313 (44,5)	45/313 (14,4)	4,76 (3,23; 7,00)	4 (3; 5)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [mies.]	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Utrata pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	>5 lat	18/313 (5,7)	8/313 (2,5)	2,33 (0,99; 5,43)	-

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), NNH – liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup oraz zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup w badaniu Checkmate 067.

W badaniu Checkmate 067 wykazano, że terapia skojarzona NIVO + IPI w porównaniu z monoterapią NIVO wiąże się z IS 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, AIAT, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, zmniejszonego apetytu, duszności (dowolnego stopnia nasilenia),
- biegunki, zapalenia jelita grubego, zwiększonej aktywności: lipaz, AspAT, AIAT (3-4 stopnia nasilenia).

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia oraz stopnia nasilenia 3-4 w badaniu Checkmate 067

Zdarzenie niepożądane	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Dowolnego stopnia nasilenia				
Ogółem	300/313 (96)	271/313 (87)	3,58 (1,88; 6,80)	11 (8; 21)
Prowadzące do wycofania z leczenia	130/313 (42)	40/313 (13)	1,60 (1,16; 2,23)	10 (6; 30)
Wysypka	93/313 (30)	74/313 (24)	1,37 (0,96; 1,95)	-
Świąd	112/313 (36)	72/313 (23)	1,87 (1,31; 2,65)	8 (6; 18)
Bielactwo	28/313 (9)	33/313 (11)	0,83 (0,49; 1,42)	-
Wysypka grudkowo-plamista	38/313 (12)	16/313 (5)	2,57 (1,40; 4,71)	15 (9; 38)
Zmęczenie	120/313 (38)	114/313 (36)	1,09 (0,79; 1,50)	-
Astenia	30/313 (10)	26/313 (8)	1,17 (0,68; 2,03)	-
Gorączka	60/313 (19)	21/313 (7)	3,30 (1,95; 5,57)	9 (6; 14)
Biegunka	142/313 (45)	70/313 (22)	2,88 (2,04; 4,08)	5 (4; 7)
Nudności	88/313 (28)	42/313 (13)	2,52 (1,68; 3,80)	7 (5; 12)
Wymioty	48/313 (15)	22/313 (7)	2,40 (1,41; 4,08)	13 (8; 30)
Zapalenie jelita grubego	41/313 (13)	8/313 (3)	5,75 (2,65; 12,47)	10 (7; 16)
Ból głowy	35/313 (11)	24/313 (8)	1,52 (0,88; 2,61)	-
Ból stawów	43/313 (14)	34/313 (11)	1,31 (0,81; 2,11)	-
Zwiększona aktywność lipaz	45/313 (14)	31/313 (10)	1,53 (0,94; 2,49)	-
Zwiększona aktywność AspAT	52/313 (17)	14/313 (4)	4,26 (2,31; 7,86)	9 (6; 14)

Zdarzenie niepożądane	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Zwiększona aktywność AIAT	61/313 (19)	13/313 (4)	5,59 (3,00; 10,40)	7 (5; 10)
Niedoczynność tarczycy	54/313 (17)	32/313 (10)	1,83 (1,15; 2,93)	15 (9; 62)
Nadczynność tarczycy	35/313 (11)	14/313 (4)	2,69 (1,42; 5,10)	15 (10; 40)
Zmniejszony apetyt	60/313 (19)	35/313 (11)	1,88 (1,20; 2,95)	13 (8; 43)
Duszność	36/313 (12)	18/313 (6)	2,13 (1,18; 3,84)	18 (10; 75)
3-4 stopnia nasilenia				
Ogółem	186/313 (59)	73/313 (23)	4,82 (3,41; 6,80)	3 (3;4)
Biegunka	30/313 (10)	9/313 (3)	3,59 (1,67; 7,67)	15 (10; 34)
Zapalenie jelita grubego	26/313 (8)	3/313 (1)	9,36 (2,80; 31,26)	14 (10, 24)
Zwiększona aktywność lipaz	34/313 (11)	18/313 (6)	1,99 (1,10; 3,62)	20 (11; 131)
Zwiększona aktywność AspAT	19/313 (6)	3/313 (1)	6,68 (1,96; 22,80)	20 (13; 45)
Zwiększona aktywność AIAT	27 (9)	4 (1)	7,29 (2,52; 21,01)	14 (14; 26)

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), NNH – liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

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. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu Long 2018 po 17 mies. obserwacji

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zgony	-	13/35 (37)	12/25 (48)	0,64 (0,23; 1,82)	-
Prowadzące do wycofania z leczenia	-	9/35 (26)	1/25 (4)	8,38 (0,98; 70,56)	-
Ogółem	dowolnego stopnia	34/35 (97)	17/25 (68)	16,0 (1,85; 138,54)	4 (3;10)
Ogółem po 34 mies. obserwacji	stopień 3-4	19/35 (54)	5/25 (20)	4,75 (1,45; 15,53)	3 (2; 9)
Ciężkie	-	16/35 (46)	1/25 (4)	20,21 (2,46; 166,38)	2 (2; 4)
Wysypka	stopień 1-2	20/35 (57)	5/25 (20)	5,33 (1,63; 17,48)	3 (2; 7)
	stopień 3-4	4/35 (11)	0/25 (0)	8,85 (0,36; 220,26)	-
Świąd	stopień 1-2	13/35 (37)	2/25 (8)	6,80 (1,37; 33,63)	4 (3; 11)
Bielactwo	stopień 1-2	4/35 (11)	2/25 (8)	1,48 (0,25; 8,80)	-
Biegunka lub zapalenie jelita grubego	stopień 1-2	15/35 (43)	5/25 (20)	3,00 (0,92; 9,8)	-
	stopień 3-4	7/35 (20)	0/25 (0)	16,18 (0,68; 383,05)	-
Nudności lub wymioty	stopień 1-2	12/35 (34)	5/25 (20)	2,09 (0,63; 6,95)	-
Zapalenie wątroby	stopień 1-2	10/35 (29)	4/25 (16)	2,10 (0,57; 7,70)	-
	stopień 3-4	7/35 (20)	2/25 (8)	2,87 (0,54; 15,20)	-
Kserostomia	stopień 1-2	6/35 (17)	1/25 (4)	4,97 (0,56; 44,15)	-
Zwiększona aktywność ASPAT lub ALAT	stopień 1-2	4/35 (11)	1/25 (4)	3,10 (0,33; 29,54)	-
	stopień 3-4	2/35 (6)	0/25 (0)	4,70 (0,17; 128,82)	-

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	NIVO + IPI	NIVO	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)		
Zwiększona aktywność amylaz	stopień 1-2	4/35 (11)	1/25 (4)	3,10 (0,33; 29,54)	-
Zwiększona aktywność lipaz	stopień 3-4	2/35 (6)	1/25 (4)	1,46 (0,13; 16,98)	-
Zmęczenie	stopień 1-2	20/35 (57)	9/25 (36)	2,37 (0,83; 6,81)	-
Zapalenie lub niedoczynność przysadki	stopień 1-2	7/35 (20)	0/25 (0)	16,18 (0,68; 383,05)	-
	stopień 3-4	2/35 (6)	0/25 (0)	4,70 (0,17; 128,82)	-
Nadczynność lub zapalenie tarczycy	stopień 1-2	6/35 (17)	1/25 (4)	4,97 (0,56; 44,15)	-
Ból stawów	stopień 1-2	7/35 (20)	4/25 (16)	1,31 (0,40; 5,08)	-
Ból lub osłabienie mięśni	stopień 1-2	6/35 (17)	0/25 (0)	13,58 (0,57; 324,99)	-
Ból głowy	stopień 1-2	4/35 (11)	5/25 (20)	0,52 (0,12; 2,16)	-
Zapalenie płuc	stopień 1-2	4/35 (11)	1/25 (4)	3,10 (0,33; 29,54)	-

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), NNH – liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

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

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo:

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy

pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

EMA, URPL, FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat terapii skojarzonej niwolumabu i ipilimumabu na stronach EMA, FDA, URPL dotyczących innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niż podane w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki bezpośredniego porównania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem z niwolumabem w monoterapii. Za komparator dla terapii skojarzonej wnioskodawca przyjął również pembrolizumab. W ocenie wnioskodawcy porównanie pośrednie terapii skojarzonej NIVO+IPI z pembrolizumabem miałyby ograniczoną wiarygodność i z tego powodu nie zostało przeprowadzone. Analitycy uznali powyższe argumenty za zasadne. Wg dostępnych wytycznych klinicznych komparatorem wnioskowanej terapii mogą być również terapie skojarzone dabrafenib + trametynib i wemurafenib + kobimetynib (u pacjentów z mutacją BRAF). Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnalazł dowodów umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania terapii NIVO+IPI z ww. terapiami.

Głównymi badaniami włączonymi do analizy klinicznej było randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Checkmate 067 oraz randomizowane badanie otwarte II fazy Long 2018. Badanie Checkmate 067 przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z potwierdzonym, wcześniej nieleczonym czerniakiem w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV, natomiast badanie Long 2018 przeprowadzono w populacji pacjentów z czerniakiem z przerzutami do mózgu, bez objawów neurologicznych.

W badaniu Checkmate 067 po 5 latach obserwacji w całej badanej populacji nie wykazano IS wpływu terapii NIVO+IPI na zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do monoterapii NIVO. Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO. Jednakże IS mniejsze ryzyko zgonu w wyniku stosowania terapii NIVO+IPI w porównaniu z monoterapią NIVO wykazano w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,97). Była to jedyna podgrupa pacjentów, w której wynik uzyskał istotność statystyczną.

W zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu terapia NIVO+IPI była IS lepsza od monoterapii NIVO w całej badanej populacji oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%, z PD-L1 <5% oraz w podgrupie pacjentów z mutacją w genie BRAF. Jednocześnie brak IS różnic między badanymi terapiami w zakresie wpływu na PFS wykazano w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, PD-L1 ≥5% oraz bez mutacji w genie BRAF.

Ocena jakości życia zależnej od zdrowia nie wskazała klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia zarówno w trakcie terapii jak i po zakończeniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz monoterapii NIVO.

W badaniu Long 2018 nie przeprowadzono analizy statystycznej danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia bez wewnątrzczaszkowej/pozaczaszkowej progresji choroby. Jednakże 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.

W zakresie przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby w grupie NIVO+IPI, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy, mediana 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.

W zakresie przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby mediana w grupie NIVO+IPI wyniosła 13,8 miesiąca, 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.

Ocena skuteczności terapii NIVO+IPI w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w badaniu retrospektywnym Parakh 2018 wykazała krótszy czas przeżycia całkowitego pacjentów oraz przeżycia bez progresji choroby niż w powyższych badaniach klinicznych. W badaniu Parakh 2018 wzięło udział 45 pacjentów, w tym 18 wcześniej nieleczonych. Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentów wcześniej nieleczonych wyniosła 17,4 miesiąca, a mediana PFS dla pacjentów uprzednio nieleczonych wyniosła 6,2 miesiąca. W podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu mediana OS nie została osiągnięta a mediana PFS wyniosła 2,9 miesiąca.

Terapia skojarzona NIVO+IPI cechowała się istotnie gorszym profilem bezpieczeństwa niż monoterapia NIVO. W badaniach randomizowanych wykazano IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 podczas terapii skojarzonej niż podczas monoterapii NIVO. Ponadto w badaniu Long 2018 wykazano IS większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podczas terapii NIVO+IPI niż podczas terapii NIVO. Natomiast w badaniu Checkmate 067 osoby leczone NIVO+IPI częściej przerywały leczenie z powodu toksyczności terapii niż osoby leczone NIVO.

Terapia NIVO+IPI wiązała się z częstszym występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego niż monoterapia NIVO. W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną.

W prospektywnym badaniu kohortowym CheckMate 218, w którym wzięli udział dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym czerniakiem nieleczeni wcześniej lekami anty-PD-L1, terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem skutkowała wystąpieniem ≥ 1 istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym u 91% osób leczonych, a zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia u 59% leczonych. Wartości te były zbliżone do obserwowanych w badaniach klinicznych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach wnioskowanego programu lekowego (pierwsza linia leczenia).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę efektywności kosztów (CEA).

Porównywane interwencje

Wnioskowane technologie medyczne tj. produkt leczniczy Opdivo (NIVO) w skojarzeniu z preparatem Yervoy (IPI) porównywano z monoterapią niwolumabem.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (połączona perspektywa płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Pacjenci wchodzi do modelu w wieku 60-61 lat.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

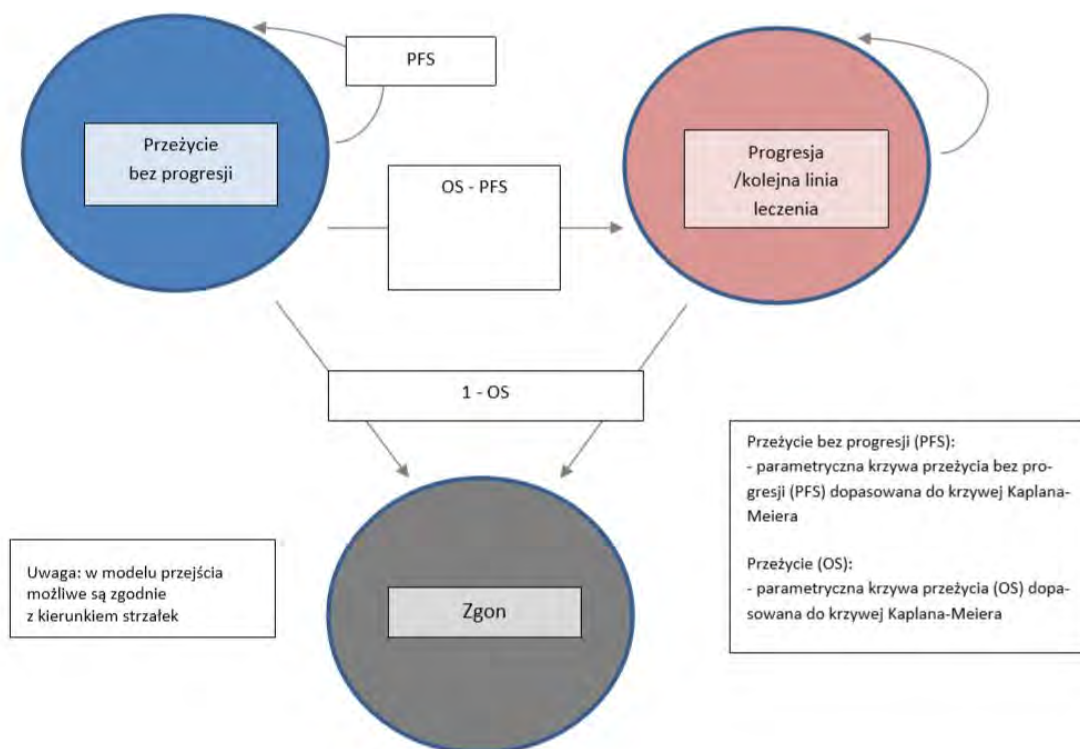
Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel. Pierwotnie model był wykonany przez dostawcę globalnego z perspektywy Stanów Zjednoczonych, a następnie wykorzystany w analizie ekonomicznej [redacted], w której rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii. Wnioskodawca dostosował strukturę modelu [redacted] biorąc pod uwagę zdefiniowaną strategię analityczną oraz wyniki przedstawione w badaniach klinicznych włączonych do Analizy klinicznej, zaktualizował i dodał odpowiednie dane kosztowe oraz wprowadził dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia:

- Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia – obejmuje on pacjentów stosujących pierwszą linię leczenia; od tego stanu rozpoczyna się symulacja przebiegu choroby pacjenta w modelu, pacjent może następnie przejść do stanu progresji/kolejnej linii leczenia lub do stanu zgon;
- Progresja/kolejna linia leczenia – stan obejmujący pacjentów z progresją lub osoby, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność leczenia 1. linii; pacjenci w tym stanie rozpoczynają stosowanie kolejnej linii leczenia, pacjent może pozostać w tym stanie lub przejść do stanu zgon;
- Zgon.

Rysunek 9. Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy)



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji (PFS) w modelu

Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) na podstawie uwzględnionego w AKL badania Checkmate067 (publikacja Larkin 2019 obejmująca okres obserwacji 60 miesięcy).

W wariancie podstawowym analizy, w celu zachowania spójności pomiędzy kształtem i nachyleniem krzywych, wykorzystano krzywe skleione z czterema węzłami dla krzywych OS i PFS na obu ramionach modelu (najlepiej dopasowane dla przeżycia wolnego od progresji i jednocześnie w niewielkim stopniu odbiegające od najlepiej dopasowanych dla przeżycia całkowitego). Warianty z pozostałymi krzywymi dla OS i PFS testowano w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości OS i PFS na podstawie dopasowanych krzywych w wariancie podstawowym w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia.

Tabela 25. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia

Czas od rozpoczęcia leczenia	Przeżycie całkowite		Przeżycie wolne od progresji choroby	
	Niwolumab + ipilimumab	Niwolumab	Niwolumab + ipilimumab	Niwolumab
2 lata	63,3%	59,5%	41,9%	38,5%
5 lat	51,3%	44,5%	36,4%	29,5%
10 lat	42,2%	35,6%	32,9%	23,1%
20 lat	27,9%	23,4%	27,9%	17,3%

Czas do zaprzestania terapii

Prawdopodobieństwa zaprzestania terapii NIVO+IPI i NIVO w monoterapii oszacowano opierając się na danych z publikacji Regan 2019 (okres obserwacji 36 miesięcy). W wariancie podstawowym analizy dla ramienia komparatora przyjęto krzywą sklejoną z trzema węzłami, dla której uzyskano najlepszą zgodność z wynikami badania CheckMate 067 (różnica bezwzględna modelowanie vs CheckMate 067 0,1%). Dla ramienia interwencji w przypadku dwóch krzywych uzyskano podobny stopień zgodności z danymi z próby klinicznej: log-normalnej oraz skleionej z czterema węzłami. Biorąc pod uwagę wartości kryteriów AIC i BIC w modelu uwzględniono drugą krzywą (różnica bezwzględna modelowanie vs CheckMate 067 1,7%). Warianty z pozostałymi krzywymi dla czasu do zaprzestania leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku terapii II linii średnią długość leczenia po progresji choroby oszacowano na podstawie badań klinicznych dla terapii: dabrafenib+trametynib, wemurafenib+kobimetynib i chemioterapia (dakarbazyne) oraz ChPL w przypadku terapii ipilimumabem.

Zdarzenia niepożądane

Zarówno dla 1., jak i 2. linii leczenia uwzględniono występowanie działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia występujących u więcej niż 1% pacjentów. Dla 1. linii leczenia przyjęto dane na podstawie badania Checkmate 067 (publikacja Larkin 2019). Z kolei dla 2. linii leczenia częstość występowania działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia uwzględniono na podstawie badań: z analizy HTA Wepsięć z 2012 r., z publikacji Hodi 2010 (dla ipilimumabu), badania Checkmate 037 (dla dakarbazyne), z badania Larkin 2014 (dla terapii skojarzonej wemurafenibem i kobimetynibem) i z badania Long 2015 (dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem).

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w 1. linii leczenia. Częstość zdarzeń niepożądanych w 2. linii leczenia znajduje się a AE wnioskodawcy (Tabela 6, rozdział 5.6, strona 31).

Tabela 26. Częstości występowania działań niepożądanych (1. linia leczenia) w badaniu CheckMate 067

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w zależności od stosowanej terapii	
	Ipilimumab + niwolumab	Niwolumab
Biegunka	9,6%	2,9%
Zmęczenie	4,2%	1,0%
Świąd	1,9%	0,3%
Wysypka	3,2%	0,3%
Nudności	2,2%	0,0%
Oslabienie apetytu	1,3%	0,0%
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	8,6%	1,3%
Wymioty	2,2%	0,3%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	6,1%	1,0%
Zapalenie jelita grubego	8,3%	1,0%
Podwyższony poziom lipazy	10,9%	5,8%
Podwyższony poziom amylazy	2,9%	2,2%
Zapalenie przysadki	1,6%	0,3%
Wysypka plamisto-grudkowa	1,9%	0,6%

Pozostałe parametry kliniczne

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe parametry kliniczne wykorzystane w modelu.

Tabela 27. Pozostałe parametry kliniczne wykorzystane w AE wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: wiek	60 lat	Larkin 2015

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: odsetek kobiet	35,4%	Larkin 2015
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: masa ciała	82,44 kg	CSR 2016
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: powierzchnia ciała	1,83 m ²	
Dawkowanie terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, oraz monoterapii niwolumabem i ipilimumabem, a także terapii skojarzonej dabrafenib+trametynyb oraz wemurafenib+kobimetynyb	Tabela 25 i 26 w AE wnioskodawcy (rozdział 5.8, str. 45-48)	programy lekowe i charakterystyki produktów leczniczych oraz w oparciu o średnią masę ciała pacjentów włączonych do badania
Dawkowanie dakarbazyny	Tabela 25 i 26 w AE wnioskodawcy (rozdział 5.8, str. 45-48)	badania kliniczne oraz w oparciu o średnią powierzchnię ciała przyjętą w analizie
Sekwencyjność: ipilimumab po NIVO	Tabela 2 w AE wnioskodawcy (rozdział 5.1, str. 22)	
Sekwencyjność: chemioterapia po NIVO+IPI	Tabela 2 w AE wnioskodawcy (rozdział 5.1, str. 22)	
Śmiertelność w populacji ogólnej	Tabela 66 w AE wnioskodawcy (rozdział 11.6 na str. 123)	GUS, tablice trwania życia 1990-2018

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, AE – analiza ekonomiczna, PKB – produkt krajowy brutto

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

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

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o badania kliniczne, zapisy programów lekowych i charakterystyki produktów leczniczych.

W wariantcie z uwzględnieniem RSS koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy (dla NIVO oraz IPI) oraz komunikatu DGL NFZ za okres styczeń-marzec 2019 dla pozostałych substancji stosowanych w 2. linii.

W wariantcie bez RSS koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ z 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych.

Koszty podania leków przyjęto na podstawie taryfikatorów NFZ. Przyjęto, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab, a także monoterapia niwolumabem oraz ipilimumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu), natomiast chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A. W przypadku terapii inhibitorami BRAF+MEK przyjęto, że są podawane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla terapii skojarzonej NIVO+IPI będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w obecnym programie lekowym B.59, obejmującym monoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem. Roczny ryczałt za diagnostykę w istniejących programach lekowych dla pozostałych terapii (niwolumab w monoterapii, ipilimumab w monoterapii, dabrafenib + trametynyb, wemurafenib + kobimetynyb) przyjęto zgodnie z Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach badań diagnostycznych w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia.

Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby ograniczono do:

- porady ambulatoryjnej, obejmującej badanie przedmiotowe i podmiotowe, badań RTG oraz USG (3-go typu) co 3 miesiące,
- tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy – co 9 miesięcy,
- badanie rezonansu magnetycznego mózgu – co 12 miesięcy.

Koszty jednostkowe badań ambulatoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych oraz Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Koszt całkowity monitorowania oszacowano jako średnią z kosztów dla okresów: pierwsze trzy lata od zawieszenia leczenia oraz kolejnych 3 lat zawieszenia terapii.

Przyjęto, że leczenie działań niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia takich jak: gorączka, wymioty, nudności, zmęczenie, biegunka, ból stawów, zaparcia i duszności wymaga hospitalizacji a koszty ich leczenia rozliczane są w ramach grupy JGP dedykowanej leczeniu czerniaka tj. duże guzy skóry. Czas potrzebny do ich ustąpienia przyjęto na podstawie wyników badania Checkmate 067 (publikacja Larkin 2019).

Zestawienia kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w tabelach poniżej

Tabela 28. Koszt za 1 mg substancji czynnych uwzględnionych w AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Koszt za 1 mg [PLN]	Źródło
niwolumab (bez RSS)	67,083	Obwieszczenie MZ z 20 grudnia 2019 r.
ipilimumab (bez RSS)	303,722	
niwolumab (z RSS)		Propozycja wnioskodawcy
ipilimumab (z RSS)		
dakarbazyna (bez RSS)	0,1588	Obwieszczenie MZ z 20 grudnia 2019 r. (w przypadku różnego limitu refundacji / 1mg obliczono średni koszt ważony sprzedażą)
wemurafenib (bez RSS)	0,5283	
dabrafenib (bez RSS)	3,5012	
trametinib (bez RSS)	436,5900	
kobimetynib (bez RSS)	18,3214	
pembrolizumab (bez RSS)	168,9952	
dakarbazyna (z RSS)	0,1561	Komun kat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2019-03.2019
wemurafenib (z RSS)	0,2574	
dabrafenib (z RSS)	2,6601	
trametin b (z RSS)	84,7429	
kobimetynib (z RSS)	10,6170	
pembrolizumab (bez RSS)	69,3176	

Skróty: RSS – instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme), PLN – Polski Nowy Złoty, MZ – Minister Zdrowia, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, DGL – Departament Gospodarki Lekami

Tabela 29. Pozostałe koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy

Rodzaj kosztu	Koszt świadczenia [PLN]	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia
Diagnostyka w programie lekowym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem – ryczałt roczny	3 656,96	Założenie na podstawie Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych

Rodzaj kosztu	Koszt świadczenia [PLN]	Źródło
Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka	Tabela 14 w AE wnioskodawcy (rozdział 5.7.5, str. 36)	Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych
Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii (okresowa ocena skuteczności chemioterapii)	270,40	Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia
Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby	Tabele 17, 18, 19, 20 w AE wnioskodawcy (rozdział 5.7.7., str. 37-39)	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK),
Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych	Tabela 21 w AE wnioskodawcy (rozdział 5.7.8. na str. 39)	grupa JGP dedykowana leczeniu czerniaka tj. duże guzy skóry

Skróty: AE – analiza ekonomiczna, BRAF – kinazy seroninowo-treoninowe B-Raf, PLN – Polski Nowy Złoty,

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności w stanie przed progresją i po progresji wyznaczono na podstawie modelu wieloczynnikowego wykorzystującego dane dotyczące użyteczności z badania CheckMate 067. Wyznaczona wartość użyteczności w stanie przed progresją wynosiła [redacted], a w stanie po progresji [redacted]. Dekreenty użyteczności w związku z wystąpieniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia przyjęto na podstawie publikacji Beusterien 2009. Wartości spadku użyteczności w wyniku wystąpienia działania niepożądanego znajdują się w AE wnioskodawcy tabela 28.

Dyskontowanie

Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów oraz 3,5% rocznie dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższych rozdziałach zostaną zaprezentowane wyniki analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy kosztów-efektywności można odnaleźć w AE wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, że oszacowania z perspektywy wspólnej są tożsame z oszacowaniem z perspektywy NFZ, co wynika z wniosku o refundację wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego, poniżej przedstawiono obliczenia wyłącznie z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej można odnaleźć w AE wnioskodawcy.

Porównanie z niwolumabem

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z niwolumabem w monoterapii

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	NIVO+IPI	NIVO	NIVO+IPI	NIVO
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	737 495,02	800 068,36
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		-62 573	
Efekt [QALY]	5,778	5,282	5,778	5,282
Efekt inkrementalny [QALY]	0,496		0,496	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years), ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie skojarzenia NIVO+IPI w miejsce NIVO [redacted]. W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania [redacted].

NIVO+IPI vs NIVO wyniósł [REDACTED]. W przypadku scenariusza bez RSS oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED]. Obie wartości znajdują się [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Porównanie z innymi komparatorami

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, które przedstawiono w poniższej tabeli.

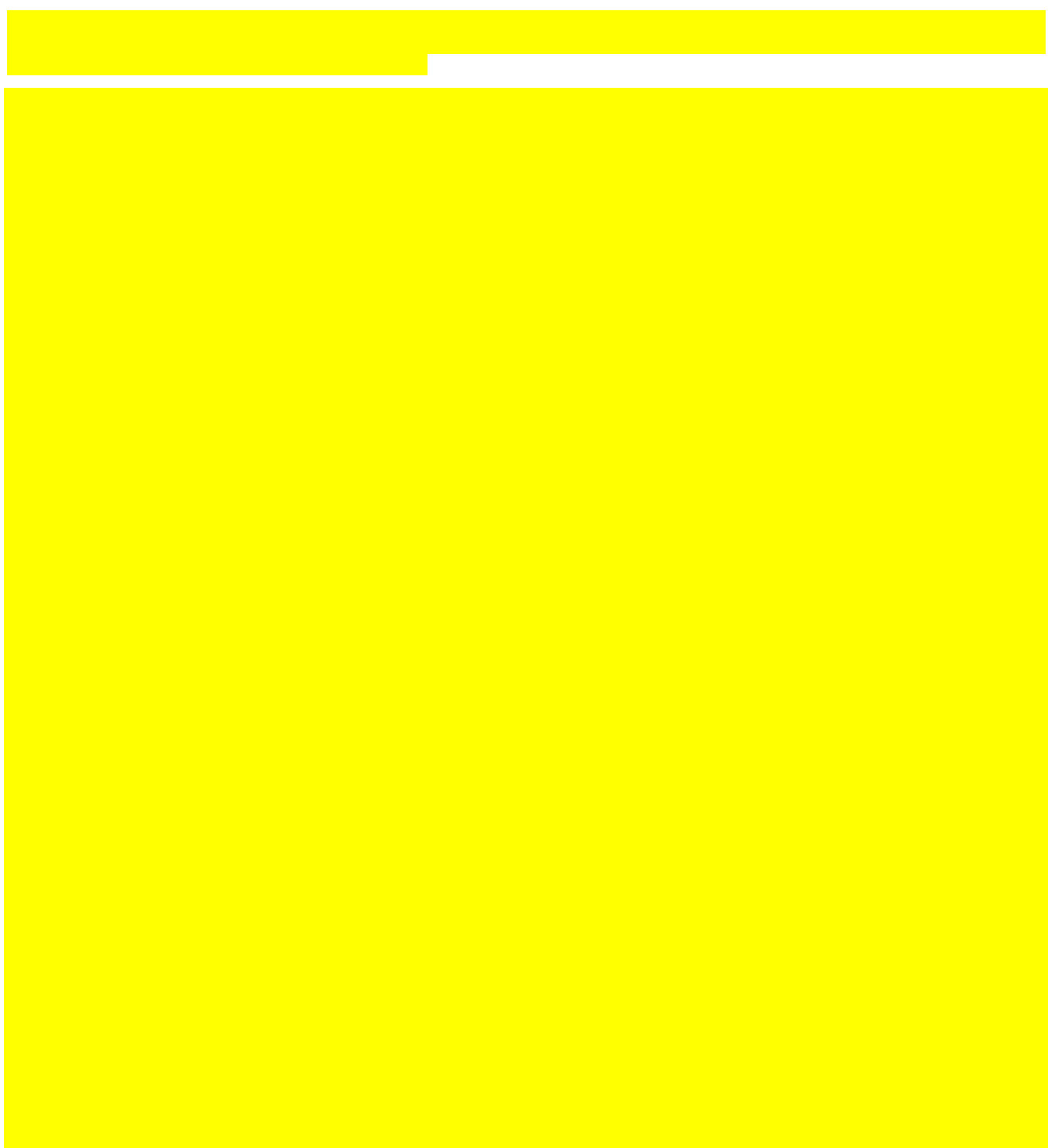
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem oraz pembrolizumabu w monoterapii, dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem

Parametr	NIVO+IPI	PEMBRO	DABRA+TRAM	WEMUR+KOBI
Koszt leczenia [zł] z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia [zł] bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR [zł/QALY] z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR [zł/QALY] bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, PEMBRO – pembrolizumab, DABRA – dabrafenib, TRAM – trametynib, WEMUR – wemurafenib, KOBI – kobimetynib, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme), CUR – bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Ratio)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przedstawionymi w tabeli powyżej 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 wariantcie bez RSS. Ponadto [REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły znajdują się na poniższych rysunkach.



5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy oszacowano cenę zbytu netto produktu leczniczego Opdivo, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną niwolumab + ipilimumab jest równy wysokości progu ¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Wnioskodawca nie przedstawił ceny progowej dla leku Yervoy przy niezmienionej cenie leku Opdivo oraz nie przedstawił ceny progowej jednocześnie dla Yervoy i Opdivo.

¹ 147 024 PLN/QALY

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał istotną statystycznie wyższość skojarzenia NIVO+IPI nad NIVO w monoterapii w zakresie szansy przeżycia bez progresji, w związku z czym w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza deterministyczna

W tabeli poniżej przedstawiono wpływ opisanych wyżej, wybranych parametrów na wyniki ICUR.. Wpływ pozostałych analizowanych parametrów przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale 8.4 na stronach 60-67.

Tabela 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE, parametry o największym wpływie na wynik ICUR

Wariant analizy wrażliwości				
Analiza podstawowa				
Masa ciała: minimum				
OS i PFS dla NIVO+IPI i NIVO: krzywa uogólniona Gamma				
OS i PFS dla NIVO+IPI i NIVO: krzywa lognormalna				
OS i PFS dla NIVO+IPI i NIVO: krzywa loglogistyczna				
PFS dla NIVO+IPI i NIVO: krzywa uogólniona Gamma OS dla NIVO+IPI: krzywa lognormalna OS dla NIVO: krzywa loglogistyczna				
Horizont czasowy: 10 lat				

* obliczenia własne Agencji

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme), ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio), OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby

Analiza probabilistyczna

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano niepewność związaną z oszacowaniem parametrów parametrycznych krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie, a także wartości użyteczności wprowadzonych do modelu.

Poniżej przedstawiono wykresy punktowe *scatter plot* przedstawiające rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wykonano porównanie NIVO+IPI vs NIVO. Na prośbę Agencji przygotowano zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania z pembrolizumabem oraz terapiami dabrafenib+trametynib oraz wemurafen b+kobimetynib.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (30 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wykorzystano dane na podstawie badania Checkmate 067 oraz badania Beusterien 2009. W analizie wrażliwości testowano maksymalne i minimalne wartości użyteczności w stanie przed progresją i po progresji odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel. Pierwotnie model był wykonany przez dostawcę globalnego z perspektywy Stanów Zjednoczonych, a następnie wykorzystany w analizie ekonomicznej [redacted], w której rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii. Wnioskodawca dostosował strukturę modelu [redacted] biorąc pod uwagę zdefiniowaną strategię analityczną oraz wyniki przedstawione w badaniach klinicznych włączonych do Analizy klinicznej, zaktualizował i dodał odpowiednie dane kosztowe oraz wprowadził dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. [redacted]

Wśród ograniczeń założeń i struktury modelu ekonomicznego można wymienić:

- przeprowadzenie oszacowań w populacji pacjentów z nieleczonym czerniakiem bez uwzględnienia poziomu ekspresji PD-L1 pomimo, iż ChPL produktów leczniczych Opdivo i Yervoy oraz analiza kliniczna wnioskodawcy wskazują, że korzyści z zastosowania terapii NIVO+IPI w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do monoterapii NIVO zostały stwierdzone tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza,

- przedstawienie wyników analizy ekonomicznej w porównaniu jedynie do niwolumabu. Wnioskodawca argumentuje odstępianie 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 do pembrolizumabu oraz inhibitorów BRAF+MEK.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (AE rozdział 9, str. 74):

Od lipca 2019 roku Narodowy Fundusz Zdrowia w komunikatach DGL o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) przestał publikować dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań dla poszczególnych kodów EAN. W związku z powyższym nie jest możliwe wyznaczenie kosztu jednostkowego substancji czynnych w oparciu o bieżące komunikaty DGL.

Koszty jednostkowe w wariancie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla następujących substancji czynnych: wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib oraz dakarbazyna wyznaczono w oparciu o ostatnie dostępne dane z komunikatu DGL dla roku 2019, obejmujące miesiące styczeń – marzec. Istnieje zatem możliwość, że na dzień ukończenia analizy wielkość efektywnego kosztu jednostkowego wymienionych substancji czynnych uległa zmianie (01.03.2019 weszły w życie nowe decyzje refundacyjne dla dabrafenibu, kobimetynibu i trametynibu).

Mimo relatywnie odległego okresu, na podstawie którego wyznaczono koszty jednostkowe wemurafenibu, kobimetynibu, dabrafenibu, trametynibu oraz dakarbazyny na podstawie komunikatu DGL, ich wielkość jest niższa od analogicznych kosztów oszacowanych w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia, dlatego zdecydowano o ich wykorzystaniu w kalkulacjach w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS.

W analizie częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz długość leczenia dla schematów wemurafenib+kobimetynib i dabrafenib+trametynib, stosowanych w drugiej linii terapii, przyjęto opierając się na badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia. Przyjęte podejście, wynikające z braku wystarczających dowodów naukowych, może w pewnym stopniu zawyżać koszty leczenia po progresji choroby.

Analizy Agencji dodatkowo wskazują następujące ograniczenia:

- 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. Niepewności co do wartości powyższych parametrów wpływa na niepewność oszacowanych wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych, wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w ocenianej populacji. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 8 opracowań dotyczących terapii skojarzonej NIVO+IPI i terapii stanowiących komparatory dla wnioskowanej terapii w Polsce. Wyniki z analiz ekonomicznych z 2017 r. i starszych wskazują na zbliżony efekt QALY uzyskiwany po zastosowaniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz niwolumabu lub pembrolizumabu w porównaniu z tym samym komparatorem. Natomiast dwie najnowsze analizy ekonomicznej z 2018 i 2019 r. wskazują, że terapia NIVO+IPI jest bardziej skuteczna od terapii NIVO lub PEMBRO w monoterapii. Ponadto powyższe analizy wskazały, że rozpoczęcie leczenia pacjentów od terapii NIVO+IPI jest droższe od rozpoczęcia terapii lekami anty-PD-1. Skrócone wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 34. Zestawienie wyników z analiz ekonomicznych odnalezionych przez wnioskodawcę, w które uwzględniały terapię skojarzoną NIVO+IPI

Publikacja	Cel	Główne wyniki																			
PBS_2 2015	Analiza kosztów-żyteczność została przeprowadzona w celu porównania opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabuem (niwo+ipi) w porównaniu z monoterapią ipilimumabem (ipi), niwolumabem (niwo) i pembrolizumabem (pembro).	Zyskane QALY: <ul style="list-style-type: none"> • NIVO+IPI – 3,290 • NIVO – 1,995 • PEMBRO – 2,058 																			
NKC 2015	Celem analizy jest ocena skuteczności i opłacalności stosowania nowych leków u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem złośliwym.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (NOK)</th> <th>QALY</th> <th>ICUR vs dakarbazyna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>1 063 549</td> <td>1,70</td> <td>1 098 111</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>1 086 220</td> <td>1,68</td> <td>1 150 701</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab + Ipilimumab</td> <td>1 508 862</td> <td>1,69</td> <td>1 658 186</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt (NOK)	QALY	ICUR vs dakarbazyna	Niwolumab	1 063 549	1,70	1 098 111	Pembrolizumab	1 086 220	1,68	1 150 701	Niwolumab + Ipilimumab	1 508 862	1,69	1 658 186			
Interwencja	Koszt (NOK)	QALY	ICUR vs dakarbazyna																		
Niwolumab	1 063 549	1,70	1 098 111																		
Pembrolizumab	1 086 220	1,68	1 150 701																		
Niwolumab + Ipilimumab	1 508 862	1,69	1 658 186																		
Jensen 2016	Analiza została opracowana w celu oceny opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab (N+I) w porównaniu do terapii kombinowanej dabrafenib + trametin b (D+T) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z występującą mutacją genu BRAF V600.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria kosztów</th> <th>NIVO+IPI</th> <th>DABRA+TRAM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowite koszty</td> <td>\$3 558 329</td> <td>\$2 674 321</td> </tr> <tr> <td>Oszacowane koszty/pacjent z odpowiedzialnością na leczenie</td> <td>\$388 745</td> <td>\$282 429</td> </tr> <tr> <td>Oszacowane koszty/miesiąc PFS</td> <td>\$22 162</td> <td>\$17 716</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria kosztów	NIVO+IPI	DABRA+TRAM	Całkowite koszty	\$3 558 329	\$2 674 321	Oszacowane koszty/pacjent z odpowiedzialnością na leczenie	\$388 745	\$282 429	Oszacowane koszty/miesiąc PFS	\$22 162	\$17 716							
Kategoria kosztów	NIVO+IPI	DABRA+TRAM																			
Całkowite koszty	\$3 558 329	\$2 674 321																			
Oszacowane koszty/pacjent z odpowiedzialnością na leczenie	\$388 745	\$282 429																			
Oszacowane koszty/miesiąc PFS	\$22 162	\$17 716																			
Oh 2017	Celem analizy było porównanie opłacalności stosowania niwolumabu, ipilimumabu i terapii	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt całkowity (\$)</th> <th>PFQALY</th> <th>ICUR (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>169 320</td> <td>4,24</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	PFQALY	ICUR (\$)	Niwolumab	169 320	4,24	-											
Interwencja	Koszt całkowity (\$)	PFQALY	ICUR (\$)																		
Niwolumab	169 320	4,24	-																		

Publikacja	Cel	Główne wyniki																																	
	skojarzonej niwolumab + ipilimumab w I linii leczenia u pacjentów z czerniakiem z przerzutami.	Niwolumab + ipilimumab vs. niwolumab	228 352	4,37	454 092																														
Kohn 2017	Analiza miała na celu porównanie opłacalności stosowania różnych strategii z udziałem pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (BRAF wild-type).	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt całkowity (\$)</th> <th>QALY</th> <th>ICUR (\$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab co 3 tygodnie; ipilimumab (druga linia)</td> <td>127 626</td> <td>0,38</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab co 2 tygodnie; ipilimumab (druga linia)</td> <td>164 871</td> <td>0,43</td> <td>Terapia zdominowana</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab; ipilimumab (druga linia)</td> <td>172 219</td> <td>0,54</td> <td>278 706</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab + ipilimumab; chemioterapia (druga linia)</td> <td>206 435</td> <td>0,56</td> <td>1 710 800</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	QALY	ICUR (\$)	Pembrolizumab co 3 tygodnie; ipilimumab (druga linia)	127 626	0,38	-	Pembrolizumab co 2 tygodnie; ipilimumab (druga linia)	164 871	0,43	Terapia zdominowana	Niwolumab; ipilimumab (druga linia)	172 219	0,54	278 706	Niwolumab + ipilimumab; chemioterapia (druga linia)	206 435	0,56	1 710 800													
Interwencja	Koszt całkowity (\$)	QALY	ICUR (\$)																																
Pembrolizumab co 3 tygodnie; ipilimumab (druga linia)	127 626	0,38	-																																
Pembrolizumab co 2 tygodnie; ipilimumab (druga linia)	164 871	0,43	Terapia zdominowana																																
Niwolumab; ipilimumab (druga linia)	172 219	0,54	278 706																																
Niwolumab + ipilimumab; chemioterapia (druga linia)	206 435	0,56	1 710 800																																
Pike 2017	Celem analizy była ocena opłacalności stosowania siedmiu nowych leków (kobimetynib, dabrafen b, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, trametynib i wemurafenib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (€)</th> <th>QALYs</th> <th>ICUR (€/QALY) vs dakarbazyna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>118 792</td> <td>1,70</td> <td>122 924</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>121 325</td> <td>1,68</td> <td>129 162</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab + ipilimumab</td> <td>168 531</td> <td>1,69</td> <td>185 848</td> </tr> <tr> <td>Wemurafen b + kobimetyn b</td> <td>276 455</td> <td>1,77</td> <td>290 405</td> </tr> <tr> <td>Dabrafenib + trametynib</td> <td>277 648</td> <td>1,71</td> <td>312 836</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt (€)	QALYs	ICUR (€/QALY) vs dakarbazyna	Niwolumab	118 792	1,70	122 924	Pembrolizumab	121 325	1,68	129 162	Niwolumab + ipilimumab	168 531	1,69	185 848	Wemurafen b + kobimetyn b	276 455	1,77	290 405	Dabrafenib + trametynib	277 648	1,71	312 836									
Interwencja	Koszt (€)	QALYs	ICUR (€/QALY) vs dakarbazyna																																
Niwolumab	118 792	1,70	122 924																																
Pembrolizumab	121 325	1,68	129 162																																
Niwolumab + ipilimumab	168 531	1,69	185 848																																
Wemurafen b + kobimetyn b	276 455	1,77	290 405																																
Dabrafenib + trametynib	277 648	1,71	312 836																																
Tarhini 2018	Celem badania była ocena opłacalności stosowania schematów leczenia z wykorzystaniem punktów kontrolnych u pacjentów z czerniakiem bez mutacji w genie BRAF	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ICUR vs 1L - anty-PD-1 2L - anty-CTLA-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1L - anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L - CHT 3L - CHT/OP</td> <td>30 955\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)</td> </tr> <tr> <td>1L - anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L - anty-PD-1 3L - CHT/OP</td> <td>141 213\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)</td> </tr> </tbody> </table>		ICUR vs 1L - anty-PD-1 2L - anty-CTLA-4	1L - anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L - CHT 3L - CHT/OP	30 955\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)	1L - anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L - anty-PD-1 3L - CHT/OP	141 213\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)																											
	ICUR vs 1L - anty-PD-1 2L - anty-CTLA-4																																		
1L - anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L - CHT 3L - CHT/OP	30 955\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)																																		
1L - anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L - anty-PD-1 3L - CHT/OP	141 213\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)																																		
Quon 2019	Celem badania była ocena opłacalności stosowania Niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu 1. linii u chorych z zaawansowanym czerniakiem, w porównaniu z niwoluma-bem i ipilimumabem stosowanymi w monoterapii oraz pembrolizumabem	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (CAD)</th> <th>Inkremen. koszt (CAD)</th> <th>QALY</th> <th>Inkrement. QALY</th> <th>ICUR (CAD/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NIVO+IPI</td> <td>289 085</td> <td>-</td> <td>4,05</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>262 271</td> <td>26 814</td> <td>3,48</td> <td>0,569</td> <td>47 119</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab (czas leczenia max. 2 lata)</td> <td>154 317</td> <td>134 768</td> <td>2,47</td> <td>1,577</td> <td>85 436</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab (leczenie do progresji)</td> <td>335 634</td> <td>-46 549</td> <td>2,47</td> <td>1,584</td> <td>Terapia zdominowana</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt (CAD)	Inkremen. koszt (CAD)	QALY	Inkrement. QALY	ICUR (CAD/QALY)	NIVO+IPI	289 085	-	4,05	-	-	Niwolumab	262 271	26 814	3,48	0,569	47 119	Pembrolizumab (czas leczenia max. 2 lata)	154 317	134 768	2,47	1,577	85 436	Pembrolizumab (leczenie do progresji)	335 634	-46 549	2,47	1,584	Terapia zdominowana			
Interwencja	Koszt (CAD)	Inkremen. koszt (CAD)	QALY	Inkrement. QALY	ICUR (CAD/QALY)																														
NIVO+IPI	289 085	-	4,05	-	-																														
Niwolumab	262 271	26 814	3,48	0,569	47 119																														
Pembrolizumab (czas leczenia max. 2 lata)	154 317	134 768	2,47	1,577	85 436																														
Pembrolizumab (leczenie do progresji)	335 634	-46 549	2,47	1,584	Terapia zdominowana																														

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio), OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years), NOK – korona norweska, PFQALY – ok życia bez progresji, skorygowany jakością (ang. progression-free quality-adjusted life year), PD-1 – receptor programowanej śmierci, CTLA-4 – białko kodowane przez gen CTLA4, CHT – chemioterapia, CAD – dolar kanadyjski

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono własnych obliczeń.

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji skojarzenia NIVO i IPI z monoterapią NIVO w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, spełniających kryteria do wnioskowanego programu lekowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ocenie analityków Agencji oceniana analiza ekonomiczna obarczona jest pewnymi ograniczeniami wynikającymi m.in. z:

- o przeprowadzenie oszacowań w populacji pacjentów z nieleczonym czerniakiem bez uwzględnienia poziomu ekspresji PD-L1. W analizie klinicznej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS)

w porównaniu do terapii niwolumabem w monoterapii zostały stwierdzone tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza,

- o braku możliwości uwzględnienia obecnie funkcjonujących instrumentów dzielenia ryzyka dla leków refundowanych w czerniaku skóry lub błon śluzowych (w marcu 2019 r. zaprzestano publikowania komunikatów DGL),
- o część założeń, w tym dotyczących sekwencji leczenia, zostało przyjętych na podstawie [redacted]. Odsetki dotyczące sekwencji leczenia, wpływające na koszty terapii w II linii leczenia, nie były testowane w analizie wrażliwości.

W opinii analityków Agencji właściwymi komparatorami dla terapii skojarzonej NIVO+IPI, oprócz niwolumabu w monoterapii są: pembrolizumab w monoterapii oraz inhibitory BRAF+MEK (wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF). Z uwagi na brak badań umożliwiających porównanie wnioskowanej terapii z wszystkimi powyższymi terapiami, na prośbę Agencji, wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych powyższych terapii, co omówiono w rozdziale 5.2.1.

Odnalezione przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne z 2017 r. i starsze wskazały na zbliżony efekt QALY uzyskiwany po zastosowaniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz niwolumabu lub pembrolizumabu w porównaniu z tym samym komparatorem. Natomiast dwie najnowsze analizy ekonomicznej z 2018 i 2019 r. wykazały, że terapia NIVO+IPI jest bardziej skuteczna od terapii NIVO lub PEMBRO w monoterapii. Ponadto powyższe analizy wskazały, że rozpoczęcie leczenia pacjentów od terapii NIVO+IPI jest droższe niż rozpoczęcie leczenia od leków anty-PD-1.

Analitycy Agencji odnaleźli również analizę ekonomiczną Wu 2020, w której porównywano użyteczność kosztową 8 terapii z wykorzystaniem nowoczesnych leków z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych. Porównano następujące terapie:

- ipilimumab,
- niwolumab,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,
- pembrolizumab podawany co 3 tygodnie,
- test w kierunku mutacji BRAF a następnie niwolumab u pacjentów bez mutacji BRAF lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF,
- test w kierunku mutacji BRAF a następnie pembrolizumab podawany co 3 tygodnie u pacjentów bez mutacji BRAF lub dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF,
- test w kierunku mutacji BRAF a następnie pembrolizumab podawany co 3 tygodnie u pacjentów bez mutacji BRAF lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF.

Spośród ocenianych interwencji, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów nie testowanych w kierunku mutacji BRAF przynosił największą korzyść zdrowotną, podczas gdy niwolumab był najtańszy. Terapie z wykorzystaniem niwolumabu, pembrolizumabu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem były kosztowo-efektywne, wykazując ICUR 8593 \$/QALY dla porównania pembrolizumab vs niwolumab oraz 125 593\$/ QALY dla porównania terapii NIVO+IPI vs pembrolizumab. Pozostałe strategie leczenia zawierające test w kierunku mutacji BRAF były zdominowane gdyż były droższe ale mniej skuteczne niż terapia alternatywna lub z powodu, że ICUR był wyższy niż ten obliczony dla następnej bardziej skutecznej opcji („rozszerzona dominacja”, ang. extended dominance). Parametrem, który najbardziej wpływał na wynik analizy ekonomicznej była skuteczność kliniczna poszczególnych schematów leczenia.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w ramach programu lekowego dedykowanego uprzednio nieleczonym chorym na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (obejmujący [redacted]).

Populacja

Dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, w którym terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem nie jest refundowana w ocenianej populacji ze scenariuszem nowym, zakładającym objęcie refundacją wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego. W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono stosowanie w I linii leczenia analizowanej populacji refundowanych monoterapii pembrolizumabem i niwolumabem.

Obliczenia na potrzeby oszacowania wpływu refundacji terapii NIVO+IPI na budżet płatnika publicznego przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ekonomicznego. Wykorzystano następujące oszacowania przeprowadzone w modelu ekonomicznym:

- koszty według poszczególnych kategorii kosztowych (koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia po stwierdzeniu progresji choroby), w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia;
- odsetek pacjentów leczonych w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia;
- oczekiwana liczba miesięcy życia w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia;
- oczekiwana liczba miesięcy życia bez progresji w 1., 2. oraz 3. roku od rozpoczęcia leczenia.

Powyższe wartości wyznaczono dla każdej technologii medycznej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet. Dla chemioterapii stosowanej w drugiej linii leczenia przyjęto założenie, że koszty i długość leczenia odpowiadają terapii z zastosowaniem dakarbazyny.

Struktura i zmiana w rynku

Założono, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej będzie ona przejmowała część udziałów w rynku pembrolizumabu i niwolumabu, finansowanych ze środków publicznych. Terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem będzie miała [redacted] udziały w rynku. Założono, że stabilizacja rynku zajdzie w 24 miesiącu horyzontu czasowego. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował warianty, w których stabilizacja rynku zajdzie w 12 i 36 miesiącu od wprowadzenia do refundacji terapii NIVO+IPI.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny i maksymalny – różniące się oszacowaną liczebnością populacji leczonej lekami immunoonkologicznymi (wariant maksymalny) i wielkością populacji docelowej (wariant minimalny). Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS). Wpływ innych parametrów na wynik analizy, uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe, testowano w ramach analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowany program lekowy dotyczy uprzednio nieleczonego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stopniu zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. Dodatkowo, program lekowy zawiera m.in. następujące kryteria kwalifikacji:

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów, [redacted] oraz polskie dane epidemiologiczne pochodzące z piśmiennictwa.

Wnioskodawca w oparciu o dane historyczne Krajowego Rejestru Nowotworów (z lat 2010-2017) wyznaczył prognozę liczby zachorowań na czerniaka w latach 2018-2023, w tym skóry i błony śluzowej. Następnie w celu oszacowania liczby pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym w momencie diagnozy oraz w wyniku wtórnego zaawansowania, wnioskodawca posłużył się odsetkami [redacted]

[redacted] Z uwagi na brak danych dotyczących pacjentów z nieoperacyjną postacią czerniaka błony śluzowej, wnioskodawca wykorzystał odsetki odpowiadające czerniakowi skóry. Oszacowania liczebności populacji przedstawiono również w podziale na występowanie lub nie występowanie mutacji BRAF (szczegóły w AWB wnioskodawcy strona 29).

Do szacowania wydatków NFZ związanych z refundacją terapii NIVO+IPI finalnie wykorzystano liczebność populacji leczonej wyłącznie terapiami immunoonkologicznymi. Do obliczeń powyższej populacji użyto: dane NFZ z roku 2018 (liczba pacjentów w programie lekowym otrzymujących terapie immunoonkologiczne); [redacted]

[redacted] dane Krajowego Rejestru Nowotworów (wzrost liczby leczonych w kolejnych latach). Powyższe dane posłużyły do wyznaczenia liczby chorych rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w kolejnych miesiącach.

Udziały w rynku poszczególnych komparatorów

Odsetki pacjentów otrzymujących monoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem wyznaczono w oparciu dane NFZ z roku 2018 dotyczące programu B.59. [redacted]

Wielkość przejęcia rynku w scenariuszu zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej przez terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab oszacowano zgodnie ze wskazaniem eksperta klinicznego. [redacted]

W analizie rozpatrywano różne warianty dla czasu osiągnięcia równowagi rynkowej, tj. uzyskania przez terapię skojarzoną niwolumab + ipilimumab docelowego poziomu udziałów w rynku:

- na koniec pierwszego roku refundacji w programie lekowym (12 miesiąc),
- na koniec drugiego roku refundacji w programie lekowym (scenariusz podstawowy, 24 miesiąc),
- na koniec trzeciego roku refundacji w programie lekowym (36 miesiąc).

W poniższej tabeli zestawiono aktualną strukturę rynku oraz spodziewaną strukturę rynku w scenariuszu nowym w podziale na obecność lub brak mutacji BRAF

Tabela 35. Struktura rynku leków stosowanych w I linii leczenia u pacjentów zgodnych z populacją docelową aktualnie oraz w scenariuszu nowym w podziale na występowanie lub nie występowanie mutacji BRAF

Schemat leczenia			
niwolumab + ipilimumab			
niwolumab			
pembrolizumab			

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszt niwolumabu i ipilimumabu;
- koszt interwencji stosowanych w 2. linii;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy (dla niwolumabu oraz ipilimumabu) oraz Komunikatów DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań zawierających substancje czynne wykorzystywane w programach terapeutycznych i chemioterapii (dla pozostałych substancji) za okres styczeń – marzec 2019 r. Szczegóły dotyczące danych kosztowych znajdują się w rozdziale 5.1.2 AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja*	I rok (min-max)	II rok (min-max)	III rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

* [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla objęcia refundacją terapii skojarzonej niwolumabem (Opdivo) i ipilimumabem (Yervoy) wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w roku trzecim. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w 2 roku i o ok. [redacted] w trzecim roku. Koszty refundacji wnioskowanej terapii skojarzonej w wariantcie z RSS wyniosą odpowiednio w kolejnych latach ([redacted] [redacted] [redacted]), a w wariantcie bez RSS wyniosą [redacted] [redacted] [redacted] . Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanej technologii (NIVO+IPI)						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanej technologii (NIVO+IPI)						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanej technologii (NIVO+IPI)						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						

*koszty pozostałe obejmują: koszty leków w 1. Linii, koszty leków w 2. linii, a także koszt podania leków, koszt leczenia działań niepożądanych, diagnostykę i monitorowanie

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oszacował przejęcie rynku przez terapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem na podstawie [redacted]. Takie podejście obarczone jest dużą niepewnością uzyskanych wyników.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wnioskodawca jako komparator uwzględnił niwolumab i pembrolizumab w monoterapii. Zdaniem analityków Agencji za komparatory należałoby uznać również inhibitory BRAF i MEK, których udziały w ryn prawdopodobnie również przejmie wnioskowany schemat leczenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W czasie pracy nad raportem nie otrzymano danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Z uwagi na fakt, że wnioskodawca nie przedłożył oszacowań dotyczących wielkości zapotrzebowania na leki, a także z uwagi na fakt, iż nie można przewidzieć czasu przyjmowania niwolumabu (przyjmowanie do progresji) nie można ocenić czy zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw jest wystarczająca.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla scenariusza minimalnego i maksymalnego różniących się oszacowaniami liczebności populacji. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości parametrów uznanych za kluczowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- ograniczenia analizy wpływu na budżet, są identyczne jak w przypadku analizy ekonomicznej;
- Od lipca 2019 roku Narodowy Fundusz Zdrowia w komunikatach DGL o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) prze-stał publikować dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań dla poszczególnych kodów EAN. W związku z powyższym nie jest możliwe wyznaczenie kosztu jednostkowego substancji czynnych w oparciu o bieżące komunikaty DGL
- W analizie częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz długość leczenia dla schematów wemurafenib+kobimetynib i dabrafenib+trametyynib, stosowanych w drugiej linii terapii, przyjęto opierając się na badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia. Przyjęte podejście, wynikające z braku wystarczających dowodów naukowych, może w pewnym stopniu zawyżać koszty leczenia po progresji choroby.

Komentarz analityków Agencji

Należy podkreślić, że uwzględnione w wariantach z RSS ceny leków refundowanych w leczeniu czerniaka na podstawie danych DGL za okres styczeń - marzec 2019 mogą być już nieaktualne. W przypadku obowiązywania aktualnie niższych niż przyjęte w ABW 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.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

Zdaniem analityków Agencji, oszacowana przez wnioskodawcę wielkość przejęcia rynku przez wnioskowane technologie jest bardzo niepewna. [redacted] Wartości te nie były testowane w analizie wrażliwości.

Według analityków Agencji wnioskowana terapia będzie 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 (AWA nr OT.4331.11.2017), 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.

Co więcej analizy wnioskodawcy nie zawierają [redacted] co stanowi ograniczenie analizy. Należy jednak zaznaczyć, iż model wnioskodawcy zawiera powyższe oszacowania z uwzględnieniem nowego horyzontu, a co za tym idzie nowej wielkości populacji docelowej.

Ponadto należy wskazać, iż oszacowania kosztów w AWB wnioskodawcy oparto na wynikach AE wnioskodawcy zatem wszystkie ograniczenia dotyczące szacowania kosztów leczenia schematem Opdivo + Yervoy i komparatorami zidentyfikowane w AE dotyczą również AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości badał wpływ zmiany niektórych paramentów na wynik analizy. Parametrami tymi były: czas do osiągnięcia równowagi rynkowej, częstotliwość podań niwolumabu i pembrolizumabu, koszty diagnostyki i monitorowania ([redacted]) oraz dobór krzywych przeżycia.

W poniższej tabeli uwzględniono wyniki oszacowań dwóch wariantów, których wyniki najbardziej odbiegają od oszacowań wariantu podstawowego: warianty, w których czas do osiągnięcia równowagi rynkowej przypada w wariacie 1 na koniec 1 roku refundacji (12 miesięcy) oraz w wariacie 2 na koniec 3 roku refundacji (36 miesięcy), a także wariant maksymalny uwzględniający większą liczebność populacji leczonej lekami immunoonkologicznymi.

Największy wpływ na wydatki płatnika ma scenariusz maksymalny. W tym wariacie wydatki płatnika [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu w wariacie nie uwzględniającym RSS. Przy uwzględnieniu RSS w tym samym wariacie wydatki płatnika [redacted] w kolejnych latach horyzontu ([redacted]).

Najmniejszy wpływ na wydatki płatnika ma scenariusz, w którym założono ustalenie równowagi rynkowej w 36. mies. od wprowadzenia refundacji. W tym wariacie wydatki płatnika [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu w wariacie nie uwzględniającym RSS. Przy uwzględnieniu RSS w tym samym wariacie wydatki płatnika [redacted] w kolejnych latach horyzontu ([redacted]).

W wariacie zakładającym ustalenie równowagi rynkowej w 12. miesiącu bez RSS dla wnioskowanej terapii oszacowania wskazują, że wydatki płatnika [redacted] w pierwszym roku refundacji i jest to [redacted] niż oszacowane wydatki w wariacie podstawowym a w drugim roku refundacji wydatki płatnika [redacted] i jest to blisko [redacted] niż zakłada wariant podstawowy. Z kolei w 3 roku refundacji powyższy wariant analizy wrażliwości wskazuje na [redacted], podczas gdy oszacowania wariantu podstawowego wskazują na [redacted]. W tym samym wariacie z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika wzrosną o ok [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]			Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Równowaga rynku w 12 msc	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Równowaga rynku 36 msc	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji dla terapii lekiem Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) wydatki NFZ [redacted] w pierwszym roku refundacji, o ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w trzecim roku w przypadku nieuwzględnienia RSS. Z kolei przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wydatki NFZ [redacted] w pierwszym roku refundacji, o [redacted] w drugim roku i [redacted] w trzecim roku.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że maksymalnie można spodziewać się, w przypadku nieuwzględnienia RSS, [redacted] odpowiednio [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, oraz o [redacted] w III roku. Z kolei w wariantcie z RSS [redacted] w omawianym scenariuszu wyniesie odpowiednio [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, oraz [redacted] w III roku.

[redacted] wydatki inkrementalne w scenariuszu bez RSS w porównaniu ze scenariuszem z RSS wynikają głównie, z uwzględnienia przez wnioskodawcę cen komparatorów zawierających RSS (źródło danych: dane DGL styczeń – marzec 2019). Należy jednak zwrócić uwagę, iż źródło danych na podstawie których oszacowano koszty komparatorów może być nieaktualne, co wiąże się z dużą niepewnością dokonanych oszacowań. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż brak jest ogólnodostępnych nowszych danych, które uwzględniałyby ceny leków z RSS.

W 2018 roku w Agencji podlegał ocenie wniosek dotyczący terapii skojarzonej Opdivo + Yervoy we wskazaniu leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego u dorosłych), w ramach programu lekowego. Wnioskowany program lekowy zakładał, że kwalifikowani do niego będą pacjenci [redacted]. W 2018 r. wielkość populacji, którzy otrzymają terapię NIVO+IPI oszacowano na poziomie [redacted] w kolejnych latach 3-letniego horyzontu. W obecnej analizie oszacowano, że terapię NIVO+IPI otrzyma [redacted] w pierwszych 3 latach refundacji [redacted]

W 2018 roku wnioskodawca w populacji dorosłych pacjentów chorych na czerniaka (nieoperacyjnego, przerzutowego) [redacted] dla terapii Opdivo + Yervoy za komparator przyjął niwolumab w monoterapii. Jednakże w oszacowaniach wpływu na budżet uwzględniony został podział rynku pomiędzy wnioskowaną terapię skojarzoną jak i pomiędzy [redacted]. Udział poszczególnych terapii przyjęto w zależności od [redacted].

Zarówno w ocenianym obecnie wniosku jak i we wniosku z 2018 roku wnioskodawca przyjął ustabilizowanie się rynku w 2 roku refundacji. Ponadto w 2018 roku zaproponowany przez wnioskodawcę RSS zakładał [redacted]

Przy uwzględnieniu powyższych założeń w wariantcie nie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach horyzontu. W wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] Powyższe oszacowania w porównaniu do oszacowań obecnie procedowanego wniosku są [redacted].

Wg wnioskodawcy różnice oszacowań z 2018 r. i aktualnych obliczeń są związane z następującymi czynnikami:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), 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. Wnioskodawca zaprezentował skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej 1120.0, Lenalidomid. W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na cenę hurtową pierwszego odpowiednika (w przypadku wprowadzenia kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, co w konsekwencji gwarantuje uzyskanie co najmniej 25% poziomu oszczędności dla płatnika publicznego).

Na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres styczeń-listopad 2019 roku kwota refundacji leku oryginalnego w grupie limitowej 1120.0, Lenalidomid wynosiła 168,6 mln PLN. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy łączne koszty płatnika publicznego w skali roku na lenalidomid kształtują się na poziomie około 183,9 mln PLN. Po obniżeniu kosztu leku o 25%, koszty płatnika publicznego wyniosą wówczas ok. 138 mln zł rocznie, a więc zostanie uwolniona kwota w wysokości blisko 46 mln zł rocznie.

Należy jednak wskazać, że zgodnie z dostępnymi informacjami² ochrona patentowa leku Revlimid wygasa w Europie w 2024, a w USA w 2027 roku. Dlatego też ograniczeniem zaproponowanego rozwiązania jest fakt, iż do uwolnienia dojdzie najwcześniej w 2024 roku (przy założeniu, że w tym roku wejdą odpowiedniki leku Revlimid), a więc wygaśnięcie ochrony patentowej leku nie pokrywa się z przyjętym horyzontem analizy tj.

² <https://www.investopedia.com/stock-analysis/040115/when-will-celgenes-key-patents-expire-celg.aspx>

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) we wskazaniu: zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) czerniak przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.08.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Opdivo*, *Yervoy*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym dwie warunkowe) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2018, pCODR 2017 i NICE 2016, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty kliniczne (PBSC, pCODR) i efektywność kosztową w stosunku do niwolumabu 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.

W żadnej rekomendacji nie wskazano rekomendowanych warunków objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej niwolumabem (Opdivo) i ipilimumabem (Yervoy)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2018 (Australia)	zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) czerniak, u pacjentów bez mutacji BRAF nieleczonych wcześniej immunoterapeutykami, u pacjentów z mutacją BRAF po nieskuteczności inhibitora BRAF +/- inhibitor MEK	Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Przy podejmowaniu decyzji uwzględniono: neutralność kosztową dla PBS, dużą niezaspokojoną potrzebę kliniczną w przypadku agresywnego i wyniszczającego nowotworu, wykazaną wyższość terapii NIVO+IPI nad monoterapią NIVO w zakresie poprawy przeżycia bez progresji choroby, gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z monoterapią NIVO, nieznaną wpływ na przeżycie całkowite i jakość życia zależną od zdrowia.
pCODR 2017 (Kanada)	zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) czerniak (niezależnie od statusu mutacji BRAF) wcześniej nieleczony, stan sprawności ECOG 0-1, stabilne przerzuty do mózgu (jeśli występują)	Rekomendacja pozytywna. <u>Uzasadnienie:</u> Rada ekspercka pCODR rekomenduje terapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka ze względu na klinicznie istotną poprawę PFS i OS w porównaniu do monoterapii ipilimumabem i podobny kierunek efektu w zakresie PFS w porównaniu z niwolumabem w monoterapii. Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem jest również kosztowo-efektywna w porównaniu z monoterapią ipilimumabem i niwolumabem. Jednakże wskazano, że efektywność kliniczna może nie być obserwowana w praktyce klinicznej. Brak jest danych dotyczących wpływu terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem na OS, PFS i jakość życia w porównaniu z pembrolizumanem i terapią celowaną u pacjentów z mutacją BRAF. Brak jest również porównania efektywności kosztowej z powyższymi terapiami. W ocenie rady eksperckiej pCODR wpływ na budżet może być niedoszacowany.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016 (Wielka Brytania)	zaawansowany (nieoperacyjny przerzutowy) czerniak u dorosłych chorych lub u	Rekomendacja pozytywna warunkowa – tylko w przypadku, gdy firma zapewni ipilimumab za zniżką zaakceptowaną w propozycji PAS (ang. patient access scheme). <u>Uzasadnienie:</u> ICER dla terapii skojarzonej w porównaniu do stosowania pembrolizumabu wyniósł mniej niż 30 000 funtów/QALY. Komisja NICE zgodziła się ze stwierdzeniem, że terapia nivolumabem i ipilimumabem jest obiecująca w leczeniu czerniaka niezależnie od statusu mutacji BRAF, ale tylko u pacjentów którzy mogą tolerować potencjalne działania niepożądane.
SMC 2016 (Szkocja)	pierwsza linia leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego przerzutowego) czerniaka u dorosłych chorych lub u	Rekomendacja pozytywna warunkowa – tylko w przypadku, gdy firma zapewni niwolumab w PAS (ang. patient access scheme), poprawiającym opłacalność niwolumabu oraz zapewniającym lek w cenie katalogowej lub niższej. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet rozważył korzyści płynące ze stosowania niwolumabu w kontekście czynników wpływających na decyzję SMC, które mogą być brane pod uwagę w sytuacji wysokich wartości współczynników efektywności kosztowej i zgodził się, biorąc pod uwagę, że niwolumab jest lekiem sierocym, akceptując większą niepewność ekonomiczną.
AWMSG 2016 (Walia)	zaawansowany (nieoperacyjny przerzutowy) czerniak u dorosłych chorych lub u	Terapia wyłączona z oceny AWMSG z powodu oceny przeprowadzonej przez NICE
NCPE 2016 (Irlandia)	zaawansowany (nieoperacyjny przerzutowy) czerniak lub	Rekomendacja negatywna. <u>Uzasadnienie:</u> NCPE nie rekomenduje terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka ze względu na nieefektywność kosztową (we wskazanej przez firmę cenie) w porównaniu do ipilimumabu w monoterapii, pembrolizumabu oraz dabrafenbu w skojarzeniu z trametenibem, w leczeniu powyższego wskazania. Po przeprowadzeniu poufnych negocjacji cenowych w październiku 2017 r., HSE dopuścił terapię niwolumabem i ipilimumabem do refundacji.
PTAC 2016 (Nowa Zelandia)	Nieoperacyjny przerzutowy czerniak stadium II lub IV lub w	Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Komitet uznał, że należy odrzucić wniosek dotyczący niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem ze względu na niedojrzałość obecnie dostępnych danych dotyczących leczenia skojarzonego, profil bezpieczeństwa odnoszący się do istotnych zdarzeń niepożądanych oraz niezwykle wysoką cenę, do której dąży dostawca. Komitet uznał, że wniosek należy ponownie rozpatrzyć po opublikowaniu danych dotyczących długoterminowego przeżycia i toksyczności.

Skróty: PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, pCODR – pan-Canadian Oncology Drug Review, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SMC – Scottish Medicine Consortium, AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme, NIVO – niwolumab, IPI – ipilimumab, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Opdivo 40 mg, 100mg			Yervoy 50 mg, 200mg		
Austria	■	■	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■	■

*W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 20.08.2020 r.]. Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita

Źródło: Wnioski refundacyjne Opdivo, Yervoy

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

■. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 12.06.2020 r. znak PLR.4500.191.2020.9.PB, PLR.4500.192.2020.9.PB, PLR.4500.193.2020.10.PB, PLR.4500.194.2020.9.PB Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- 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,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 05909990872442,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml, kod EAN: 05909990872459.

Terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy w leczeniu czerniaka była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji, w tym raz u pacjentów wcześniej nieleczonych. W 2017 r. zlecenie MZ dotyczyło objęcia refundacją terapii niwolumabem i ipilimumabem w ramach programu lekowego u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Zarówno Prezes Agencji jak i Rada przejrzystości uznała refundację wnioskowanej terapii za zasadną. Ponadto Rada Przejrzystości uznała zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka za niewystarczający.

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.

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, na potrzeby niniejszej AWA skupiono się na tych, które dotyczą wnioskowanego wskazania tj. III stopień - przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych oraz IV stopień - przerzuty w narządach odległych.

Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu licznych 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).

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie 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 kolejne linie leczenia.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii skojarzonej niwolumabem (Opdivo) i ipilimumabem (Yervoy) wskazał niwolumab w monoterapii i pembrolizumab w monoterapii. Zdaniem analityków 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.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania, w których terapię skojarzoną NIVO+IPI porównano z monoterapią NIVO: podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne z randomizacją Checkmate 067 oraz randomizowane badanie przeprowadzone metodą otwartą II fazy 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.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań umożliwiających porównanie terapii NIVO+IPI z pembrolizumabem oraz na prośbę Agencji z terapią dabrafenibem i trametynibem (DABRA+TRAM) oraz wemurafeniczem i kobimetynibem (WEMUR+KOB). Odnalezione dane nie pozwalały w ocenie wnioskodawcy na przeprowadzenie wiarygodnego porównania NIVO+IPI z powyższymi terapiami.

W badaniu Checkmate 067 okres obserwacji wynosił ponad 5 lat. Analiza przeżycia całkowitego wykazała 17% redukcję ryzyka zgonu w grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI w stosunku do monoterapii NIVO. Wynik nie uzyskał istotności statystycznej (IS). Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO. Istotną statystycznie przewagę terapii NIVO+IPI nad NIVO w zakresie redukcji ryzyka zgonu wykazano wyłącznie w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,97).

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.

W zakresie poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji choroby (PFS) terapia NIVO+IPI okazała się IS lepsza od monoterapii NIVO w całej badanej populacji (HR=0,79; 95%CI: 0,64; 0,96) oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1<1% (HR=0,66; 95%CI: 0,48; 0,91) oraz w podgrupie z ekspresją PD-L1<5% (HR=0,77; 95%CI: 0,60; 0,98), ale nie z ekspresją PD-L1 ≥1% oraz ≥5%. Istotną statystycznie poprawę wykazano również w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF (HR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,86), ale nie w podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF.

W grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) była ok. 1,7 razy większa niż wśród pacjentów leczonych monoterapią NIVO (wynik IS). Dla okresu obserwacji wynoszącego >5 lat mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w żadnej z grup.

W badaniu 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.

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.

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.

W powyższym badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia bez wewnątrzczaszkowej/pozaczaszkowej progresji choroby.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 miesiące wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź) podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO. W przypadku odpowiedzi pozaczaszkowej (CR lub PR) nie wykazano IS różnicy między terapiami.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Checkmate 067 terapia NIVO+IPI w porównaniu z monoterapią NIVO wiązała się z większym ryzykiem przerwania terapii z powodu toksyczności leku (OR=4,76; 95%CI: 3,23; 7,00), większym ryzykiem wystąpienia

działań niepożądanych dowolnego stopnia (OR=3,58; 95%CI: 1,88; 6,80) oraz działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 (OR=4,82; 95%CI: 3,41; 6,80). Wśród działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO+IPI w porównaniu z grupą NIVO występowały biegunki, zapalenia jelita grubego, zwiększona aktywność lipaz, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT.

Również w badaniu Long 2018 wykazano, że terapia skojarzona NIVO+IPI wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia (OR=16,0; 95%CI: 1,85; 138,54), działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 (OR=4,82; 95%CI: 3,41; 6,80) oraz ciężkich działań niepożądanych (OR=20,21; 95%CI: 2,46; 166,38).

Ponadto w ChPL Opdivo wskazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji skojarzenia NIVO i IPI z monoterapią NIVO. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania efektywności kosztowej z pembrolizumabem z powodu braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii. Jednakże na prośbę Agencji przygotowano zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania terapii NIVO+IPI, terapii pembrolizumabem oraz terapii refundowanymi skojarzeniami inhibitora BRAF i inhibitora MEK.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy 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].

Przeprowadzone zestawienie kosztów i konsekwencji wskazuje, że stosowanie skojarzenia NIVO+IPI w porównanie z PEMBRO [redacted]. Ponadto [redacted].

[redacted] Jednakże z uwagi na pogładowy charakter powyższego zestawienia należy powyższe wyniki interpretować z dużą ostrożnością.

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości, w której testowano niepewność związaną z oszacowaniem parametrów parametrycznych krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie, a także wartości użyteczności wprowadzonych do modelu wskazała, że prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia [redacted].

Należy zaznaczyć, że obliczenia przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej cechują się ograniczeniami. Oszacowania skuteczności NIVO+IPI vs NIVO opierają się na wynikach AKL, jednak nie testowano w modelu braku IS różnic między terapiami w zakresie wpływu na OS. Ponadto ceny z RSS dla leków refundowanych stosowanych w czerniaku pochodzą z komunikatów DGL z okresu styczeń-marzec 2019, obecnie rzeczywiste ceny tych leków mogą być inne niż przyjęte w AE. Ponadto w AE nie testowano również sekwencyjności stosowanych leków po niepowodzeniu terapii I linii, mimo iż te dane mają znaczny wpływ na wynik analizy. Interpretując wyniki AE należy wziąć pod uwagę powyższe ograniczenia.

Ponadto najnowsze analizy ekonomiczne odnalezione przez wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego wskazują, że terapia NIVO+IPI jest bardziej skuteczna od terapii NIVO lub PEMBRO w monoterapii. Analizy te wskazały również, że rozpoczęcie leczenia pacjentów od terapii NIVO+IPI jest droższe od rozpoczęcia terapii lekami anty-PD-1.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla programu lekowego niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) wykazują, 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. Z kolei w scenariuszu bez RSS [redacted] NFZ [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w 2 roku i o ok. [redacted] w trzecim roku.

Wyniki analizy wrażliwości wariantu maksymalnego, w którym testowano maksymalną wielkość populacji pacjentów leczonych lekami immunologicznymi, w perspektywie NFZ bez RSS wskazują na [redacted] odpowiednio [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, oraz [redacted] w III roku. Z kolei w wariancie z RSS [redacted] wydatków inkrementalnych w tym samym scenariuszu wynosi ok. [redacted] w I roku, ok. [redacted] w II roku, oraz ok. [redacted] w III roku.

Główne zastrzeżenia analityków Agencji budzą przyjęte przez wnioskodawcę udziały w rynku wnioskowanej technologii i komparatorów, z uwagi na fakt, iż zostały oparte [redacted]. Ponadto zdaniem analityków Agencji, a także zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję w 2018 roku na potrzeby raportu dotyczącego Opdivo w skojarzeniu z Yervoy w leczeniu czerniaka nieoperacyjnego, przerzutowego) [redacted]

[redacted] 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.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisu programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym dwie warunkowe) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2018, pCODR 2017 i NICE 2016, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty kliniczne (PBSC, 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.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W ocenianym przypadku oprócz niwolumabu w monoterapii i pembrolizumabu w monoterapii, jako komparatory należy przyjąć dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem oraz wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynbem, tak jak przyjęto w analizach złożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych z 2016 r. W sytuacji, gdy porównanie skuteczności klinicznej i praktycznej ze wszystkimi wymienionymi komparatorami nie będzie możliwe, proszę o przedstawienie zestawienia kosztów i konsekwencji wynikających ze stosowania wnioskowanej interwencji oraz stosowania terapii pembrolizumabem, dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem oraz wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynbem oraz uwzględnienie terapii I linii inhibitorami BRAF i MEK w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>	TAK	<p>W ocenie wnioskodawcy komparatorami dla terapii skojarzonej NIVO+IPI są niwolumab w monoterapii i pembrolizumab w monoterapii. Jednakże na prośbę Agencji przeprowadzono wyszukiwanie dowodów naukowych w analizowanej populacji dotyczących refundowanych w Polsce inhibitorów BRAF+MEK, zestawiono skuteczność z odnalezionych badań dla wspólnych punktów końcowych, przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu z pembrolizumabem oraz inhibitorami BRAF+MEK, a także przeprowadzono wariant BIA uwzględniających terapie inhibitorami BRAF+MEK.</p>
<p>2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2020-2022. Przedstawione dane epidemiologiczne wskazują na wzrost liczebności populacji docelowej w kolejnych latach. Z uwagi na toczące się w roku 2020 postępowanie refundacyjne, zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego właściwego do zaistniałej sytuacji.</p>	?	<p>Uzupełniono dla wariantu podstawowego oraz wariantu minimalnego i maksymalnego, jednak nie uzupełniono w dokumencie Word wyników dla wariantów analiz wrażliwości.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

Brak

Analiza problemu decyzyjnego:

Nie przeprowadzono porównania z innymi refundowanymi komparatorami (inhibitor BRAF+MEK).

Analiza kliniczna:

W ramach analizy klinicznej ważne jest aby przedstawić dowody o jak najwyższej wiarygodności. W ocenie analityków Agencji przedstawianie wyników z kontrolowanych badań klinicznych z innymi niż przyjęte komparatorami, bądź badań klinicznych niekontrolowanych w przypadku dostępności badań RCT nie wnosi istotnych dodatkowych informacji.

Analiza ekonomiczna:

- ChPL produktów leczniczych Opdivo i Yervoy oraz analiza kliniczna wnioskodawcy wskazują, że korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w wyniku stosowania terapii NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO zostały stwierdzone tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. Jednakże wnioskodawca w analizach nie przeprowadził oszacowań w populacji pacjentów z nieleczonym czerniakiem z uwzględnieniem poziomu ekspresji PD-L1. Braku różnicy w zakresie OS pomiędzy terapiami nie testowano również w analizie wrażliwości.
- W ramach deterministycznej analizy wrażliwości nie testowano wpływu na wyniki analizy innych odnalezionych wartości użyteczności.

Analiza wpływu na budżet:

Po uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych nie zaktualizowano wyników oszacowań analizy wrażliwości względem nowej wielkości populacji wynikającej z przesuniętego horyzontu analizy. Należy jednak wskazać, iż model wnioskodawcy umożliwia wyekstrahowanie powyższych danych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Hodi 2016	F. Hodi, J. Chesney, A.Pavlick, C.Robert, K.Grossmann, D. McDermott, G.Linette, N. Meyer, J.Giguere, S. Agarwala, M.Shaheen, M. Ernstoff, D.Minor, A. Salama, M. Taylor, P. Ott, C.Horak, P.Gagnier, J. Jiang, J. Wolchok, M.Postow. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2016
Hodi 2018	Hodi F, S, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al., Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial, <i>The Lancet Oncology</i> volume 19, issue 11, p1480-1492, november 01, 2018.
Larkin 2015	J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.J. Grob, C.L. Cowey, C.D. Lao, D. Schadendorf, R. Dummer, M. Smylie, P. Rutkowski, P.F. Ferrucci, A. Hill, J. Wagstaff, M.S. Carlino, J.B. Haanen, M. Maio, I. Marquez-Rodas, G.A. McArthur, P.A. Ascierto, G.V. Long, M.K. Callahan, M.A. Postow, K. Grossmann, M. Sznol, B. Dreno, L. Bastholt, A. Yang, L.M. Rollin, C. Horak, F.S. Hodi, and J.D. Wolchok. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2015.
Larkin 2019	Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, <i>N Engl J Med</i> , October 17, 2019.
Lebbe 2019	Lebbe C, Meyer M, Mortier L, et al., Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Volume 37, Issue 11, 2019.
Long 2018	Long G, V, Atkinson V, G, Lo, S, et al., Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study, <i>Lancet Oncol</i> . 2018 May;19.
Long 2019	Long G, V, Atkinson V, G, Lo, S, et al., Long-term outcomes from the randomized ph 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): anti-pd1 brain collaboration (abc), <i>Annals of Oncology</i> (2019) 30, Abstract.
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> . 2019 Feb;15(1):26-30.
CheckMate 218	Shoushtari AN, Friedman CF, MD; Navid-Azarbaijani P, et al. Measuring Toxic Effects and Time to Treatment Failure for Nivolumab Plus Ipilimumab in Melanoma. <i>JAMA Oncol</i> . doi:10.1001/jamaoncol.2017.2391
Tawbi 2019	Tawbi H, A-H, Forsyth P, A, J, Hodi F, S, Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204), 2019 Abstract.
Wolchok 2013	Wolchok J, D, Kluger H, Callahan M, K, Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma, <i>N Engl J Med</i> 2013; 369:122-133.
Wolchok 2017	J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, P. Rutkowski, J.-J. Grob, C.L. Cowey, C.D. Lao, J. Wagstaff, D. Schadendorf, P.F. Ferrucci, M. Smylie, R. Dummer, A. Hill, D. Hogg, J. Haanen, M.S. Carlino, O. Bechter, M. Maio, I. Marquez-Rodas, M. Guidoboni, G. McArthur, C. Lebbé, P.A. Ascierto, G.V. Long, J. Cebon, J. Sosman, M.A. Postow, M.K. Callahan, D. Walker, L. Rollin, R. Bhore, F.S. Hodi, and J. Larkin. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2017.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2016	https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/nivolumab-opdivo5/ [data dostępu 28.08.2020]
ESMO 2019	O. Michielin, A. C. J. van Akkooi, P. A. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), Melanoma, version 3.2020-May 18, 2020. National Comprehensive Cancer Network®
NCPE 2016	Cost-effectiveness of nivolumab with ipilimumab (Opdivo® with Yervoy®) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma. National Centre for Pharmacoeconomics, 2016

NICE 2016	Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. National Institute for Health and Care Excellence. 2016
PBAC 2018	Public Summary Document (PSD) July 2018 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Nivolumab-psd-july-2018 [data dostępu 28.08.2020]
pCODR 2017	pCODR Expert Review Committee, final recommendation. pan-Canadian Oncology Drug Review. 2017
PTAC 2016	https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatments-subcommittee-minutes-2016-04-nivolumab.pdf [data dostępu 28.08.2020]
PTOK 2019	P. Rutkowski, P. Wysocki, Czerniaki Skóry, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2019
SMC 2016	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2048/nivolumab_opdivo_final_oct_2016_amended_01_1116_for_website.pdf [data dostępu 28.06.2020]

Pozostałe publikacje

AWA Opdivo Yervoy	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) nr: OT.4331.11.2017 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AWA/186_AWA_4331_11_2017_Opdivo_Yervoy_15.02.2018.pdf data dostępu [28.08.2020]
Beusterien 2009	Beusterien KM Szabo SM Kotapati S Mukherjee J Hoos A Hersey P Middleton MR Levy AR. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. Br J Cancer 2009; 101; 3; 387-389.
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139076/anx_139076_pl.pdf [data dostępu 28.08.2020]
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170531138064/anx_138064_pl.pdf [data dostępu 28.08.2020]
Michalska-Jakubus 2019	Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska T. Czerniak- epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2006, s. 45-53. http://www.czytelniamedyczna.pl/444.czerniak-epidemiologia-etiopatogeneza-i-rokowanie.html [data dostępu 28.08.2020]
Opinia AOTMiT 22/2020	Opinia nr 22/2020 z dnia 5 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/REK/rdtl_22_2019_opdivo_yervoy_mkp_zaczerniona.pdf [data dostępu 28.08.2020]
Opinia AOTMiT 23/2020	Opinia nr 23/2020 z dnia 5 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/REK/Rdtl_23_2019_Yervoy_Opdivo_M_KP.pdf [data dostępu 28.08.2020]
Opinia RP 47/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/036/ORP/U_9_69_200302_o_47_Opdivo_niwolumab_Yervoy_ipilimumab_RDTL_zacz.pdf [data dostępu 28.08.2020]

- Opinia RP 48/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/ORP/U_9_70_200302_o_48_Yervoy_ipilimumab_Opdivo_niwolumab_RDTL_zacz.pdf [data dostępu 28.08.2020]
- Rekomendacja 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 (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/REK/RP_20_2018_Opdivo_Yervoy.pdf [data dostępu 28.08.2020]
- Ruka 2006** Ruka W, Krzakowski M, Placek W et al. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. P Onkol Prak Klin 2009; 5: 20–32.
- Stanowisko RP 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)” [https://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](https://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) [data dostępu 28.08.2020]

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków, luty 2020
- Zał. 2. [REDACTED] Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza kliniczna. Instytut Arcana a Certara Company. Kraków, luty 2020
- Zał. 3. [REDACTED]. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana. Kraków, sierpień 2020
- Zał. 4. [REDACTED]. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków, sierpień 2020
- Zał. 5. [REDACTED] Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych – analiza racjonalizacyjna. Instytut Arcana. Kraków, luty 2020
- Zał. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) oraz Yervoy® (ipilimumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.24.2020.MRd.6 OT.4331.25.2020.MRd.6 OT.4331.26.2020.MRd.6 OT.4331.27.2020.MRd.6. Instytut Arcana a Certara Company. Kraków, sierpień 2020