



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Opdivo**
(niwolumab)
w ramach programu lekowego B.59. „**Leczenie**
chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych
(ICD-10: C43)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.52.2024

Data ukończenia: 09.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol Myers Squibb Services 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. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Bristol Myers Squibb Services Sp. z o.o.).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.; Bristol Myers Squibb Services Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.; Bristol Myers Squibb Services 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.; Bristol Myers Squibb Services Sp. z o.o.).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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).

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
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE/CUA	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DMFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival)
DR	nawrót odległy (ang. distant recurrence)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
LY	lata życia (ang. life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	niwolumab
OBS	obserwacja

OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp Do Technologii Lekowych
RFS	przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
TRAЕ	zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	17
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35

5. Ocena analizy ekonomicznej	37
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej	39
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	41
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	41
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	41
6. Ocena analizy wpływu na budżet	43
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	43
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	45
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	46
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	47
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	48
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	49
10. Kluczowe informacje i wnioski	56
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	59
12. Źródła	60
13. Załączniki	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.1345.2024.3.EBI
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1346.2024.11.EBI
04.08.2024 r.

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
 - Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;
- Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego: **B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”**

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

[REDACTED]
[REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867, Irlandia

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.08.2024 znak PLR.4500.1345.2024.3.EBI oraz PLR.4500.1346.2024.11.EBI (data wpływu do AOTMiT 04.08.2024), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
- Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.09.2024, znak OT.423.1.52.2024.3.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.09.2024 r. pismem znak OT.423.1.52.2024.13.MPK z dnia 24.09.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Kliniczna, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. [REDACTED] Kraków – kwiecień 2024.
- Analiza Problemu Decyzyjnego, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. [REDACTED] Kraków – kwiecień 2024.
- Analiza Wpływu Na Budżet, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. [REDACTED] Kraków – kwiecień 2024.
- Analiza Ekonomiczna, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. [REDACTED] Kraków – kwiecień 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518; Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;
Kod ATC	L01FF01
Substancja czynna	nivolumab
Droga podania	Do podania dożylnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące nivolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej (dla terapii nivolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i nivolumabem w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium IIB/IIC wiek 12 lat i powyżej); histopatologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych: <ol style="list-style-type: none"> po całkowitym wycięciu w stadium zaawansowania IIB lub IIC (po ujemnej biopsji węzłów wartowniczych) – dla terapii uzupełniającej nivolumabem; w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – dla terapii nivolumabem lub pembrolizumabem lub nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub nivolumabem z relatlimabem lub wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem, po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III (dla terapii uzupełniającej nivolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem) lub z przerzutami odległymi (tylko dla terapii uzupełniającej nivolumabem); stan sprawności 0-1 według skali ECOG; możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST – nie dotyczy leczenia uzupełniającego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> całkowita resekcja czerniaka (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji maksymalnie 16 tygodni;

	<p>2) dla pacjentów po resekcji czerniaka w stadium zaawansowania III: potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych (dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem) lub przerzutów odległych (dla terapii niwolumabem);</p> <p>3) dla pacjentów po resekcji czerniaka w stadium zaawansowania IIB lub IIC: ujemna biopsja węzłów wartowniczych;¹</p> <p>4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p> <p>5) leczenie można rozpocząć w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego, przy czym dla leczenia uzupełniającego łączny czas terapii od rozpoczęcia nie jest dłuższy niż 12 miesięcy.</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK lub MRI odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem: co 14 – 18 tygodni; 2) u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN: co 8 – 14 tygodni; 3) dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem: po 12 tygodniach, a następnie co 3 – 4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 4) dla terapii uzupełniającej niwolumabem po resekcji w stadium IIB lub IIC: po 26 tygodniach, a następnie co 6 – 7 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 5) dla terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub niwolumabem z relatlimabem: między 11 a 13 tygodniem leczenia, a następnie co 3 – 4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji. <p>W przypadku chorych leczonych w programie przynajmniej 24 miesiące i uzyskujących korzyść kliniczną, tj. odpowiedź obiektywną lub stabilizację choroby, badania wykonuje się co 6 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności stosowanych w ramach niniejszego programu terapii określa się indywidualnie dla każdego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie; • stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD); • całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS)
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnym opiekunów.
<p>Dawkowanie</p>	<p>Pacjenci o masie ciała co najmniej 50 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. <p>Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie

Źródło: ChPL Opdivo, wnioskowany program lekowy

¹ **Komentarz Analityków Agencji:** jest to kryterium będące przedmiotem wniosku i rozszerzające dostępność dla tej technologii, zrównując rozszerzone wskazanie dla pembrolizumabu od października 2024 (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 80)).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 czerwca 2015 (EMA, Europejska Agencja Leków) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Czerniak <p>OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. 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 (patrz punkty 4.4 i 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie uzupełniające czerniaka <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie neoadiuwantowe NDRP <p>OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$ (aby zapoznać się z kryteriami doboru, patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM) <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (patrz punkt 5.1). OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) <p>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 wedotyłą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN) <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak urotelialny <p>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> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie uzupełniające raka urotelialnego <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC) <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami</p>

	<p> płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC) <p> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Opdivo

Warto zauważyć, iż poza prezentacją leku Opdivo w postaci koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml oraz 4 ml istnieją również następujące prezentacje niwolumabu:

- jedna fiolka 12 ml zawierająca 120 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 24 ml zawierająca 240 mg niwolumabu,

niebędące przedmiotem ocenianego wniosku.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdivo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualna ocena leku Opdivo obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego zakresu terapii adiuwantowej czerniaka (stadium III i IV) o chorych w stadium zaawansowania czerniaka IIB-IIC.

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje Agencji dotyczące wcześniejszych ocen leku Opdivo we wskazaniach obejmujących leczenie czerniaka:

- W ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref.:
 - OT.4331.24.2020; OT.4331.25.2020; OT.4331.26.2020; OT.4331.27.2020 – wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu leczenie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.
 - OT.4331.8.2019 – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji.
 - OT.4331.11.2017 – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV (pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5%).
 - OT-4351-52/2015 – wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.
- W ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.):
 - OT.422.12.2020; OT.422.13.2020 – opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).

- OT.422.14.2019 – opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Opdivo (niwolumab) we wskazaniu czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT	
W ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref.		
Nr zlecenia BIP AOTMiT 140/2020 oraz 141/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2020 z 14 września 2020 roku r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada wnioskuję o równoległe z programem lekowym prowadzenie monitorowania skuteczności i toksyczności terapii, zwracając uwagę, że nie wszystkie ośrodki, stosujące to leczenie, będą w stanie uzyskiwać równie dobre efekty. Monitorowanie powinno mieć formę rejestru klinicznego, z udziałem ośrodka nieposiadającego konfliktu interesów. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia, uwzględnienie ocenianej terapii w wytycznych oraz przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zwraca uwagę, iż leczenie połączone niwolumabem i ipilimumabem cechuje się zdecydowanie wyższą toksycznością i ośrodek prowadzący tę terapię musi umieć dobrze radzić sobie z przejawami takiej toksyczności, posiadać odpowiednie doświadczenie kliniczne.
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 64 /2020 z 23 września 2020 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501; • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518; w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.
Nr zlecenia BIP AOTMiT 51/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2019 z 27 maja 2019 roku	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501, • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Niwolumab stosowany w leczeniu adjuwantowym najprawdopodobniej wydłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby oraz przeżycie wolne od przerzutów odległych. Brak danych dotyczących przeżycia całkowitego ogranicza wiarygodność modelowania użyteczności kosztowej (...). Podobnie jak w przypadku innych technologii stosowanych u chorych z czerniakiem, Rada uważa, że docelowo zasadne jest opracowanie wspólnego programu lekowego obejmującego wszystkie stosowane w tym wskazaniu interwencje.
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 41/2019 z dnia 28 maja 2019 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie niwolumabu z obserwacją we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator jakim był ipilimumab. Porównanie pośrednie wykazało różnice istotne statystycznie na korzyść niwolumabu względem placebo w zakresie: przeżycia bez nawrotu choroby, przeżycia bez przerzutów odległych.
Nr zlecenia BIP	Stanowisko Rady	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo i Yervoy w ramach istniejących grup limitowych dla wnioskowanych leków i wydawanie go bezpłatnie,

AOTMiT 186/2027	Przejrzystości nr 21/2018 z 15 marca 2018 roku	pod warunkiem włączenia przedmiotowego leczenia do istniejącego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Rada Przejrzystości uważa przedstawioną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji: <ul style="list-style-type: none"> • mocne dowody naukowe na skuteczność; • uwzględnienie w wytycznych; • dobra efektywność kosztowa.
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 20/2018 z dnia 16 marca 2018 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • 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)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne. 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% 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 uwzględniła oceny jakości życia pacjentów, co jest istotne w kontekście możliwego gorszego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej. 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 trametynibem lub wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem.
Nr zlecenia BIP AOTMiT 155/2025	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2016 z 7 stycznia 2016 roku oraz nr 2/2016 z 7 stycznia 2016 roku	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych, w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Niwolumab jest nowym preparatem z grupy leków immunologicznych stosowanych w terapii czerniaka działającym na receptor PD-1. Wyniki badań umiarkowanej jakości wskazują na korzyści ze stosowania niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka w III i IV stadium zaawansowania. Większość analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa opartych jest jednak o porównania pośrednie cechujące się ograniczoną wiarygodnością.
	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml,

	<p>Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 1/2016 z 8 stycznia 2016 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”. <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, <p>w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w terapii zaawansowanego czerniaka. Randomizowane badanie kliniczne porównujące niwolumab z dakarbazyną w I linii leczenia wykazało skuteczność dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź całkowita, obiektywna odpowiedź na leczenie. Natomiast porównanie pośrednie z dabrafenibem oraz wemurafenibem w zależności od przyjętego źródła danych wykazuje odmienne wyniki. Wskazuje to na znaczne ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników.</p>
RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.)		
<p>Nr zlecenia BIP AOTMiT 35/2020 oraz 36/2020</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2020 z 2 marca 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiolka á 10 ml i 40 ml, w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></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>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 23/2020 z 5 marca 2020 r.</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 Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9) za niezasadne. 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>Nr zlecenia BIP AOTMiT 31/2019</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 58/2019 z 5 marca 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (ICD-10 C43), leczenie uzupełniające.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Opdivo (niwolumab) w czerniaku skóry, w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji, jest jego skuteczność. Terapia poprawia przeżycia wolne od nawrotu choroby, przeżycia wolne od przerzutów odległych (czyli zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie chorych w IV/ nieresekcyjnym stopniu zaawansowania czerniaka).</p>
	<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 17/2019 z dnia 7 marca 2019 r.</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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry w III stopniu zaawansowania (ICD10: C43) po radykalnej resekcji, leczenie uzupełniające. Nie odnaleziono badań odnoszących się do porównania ocenianej interwencji (niwolumab) z obserwacją/brakiem aktywnego leczenia (placebo) czy też pembrolizumabem lub daratumumabem z trametynibem. Odnaleziono natomiast aktualny raport The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019</p>

		opublikowany w lutym br., który zawiera porównanie pośrednie niwolumabu z obserwacją, poprzez wspólny komparator, jakim jest ipilimumab. Zdaniem autorów raportu analiza meta-regresji (indywidualne dane pacjentów) wykazała wyższość niwolumabu nad placebo w zakresie przeżycia wolnego od nawrotów (RFS – ang. relapse free survival).
--	--	--

Warto zauważyć, iż niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ) w następujących wskazaniach i programach lekowych:

- czerniaka skóry lub błon śluzowych (program lekowy B.59):
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz
 - bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry,
 - albo z nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniem systemowym stosowanym w zaawansowanym stadium czerniaka lub brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anti-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
 - w monoterapii w leczeniu histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz (leczenie uzupełniające); u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego);
 - pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem, lub terapią niwolumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii;
- rak nerki (program lekowy B.10):
 - w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstępieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia);
 - w monoterapii u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 2. linia leczenia);
 - w monoterapii po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 3. linia leczenia);
- w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu drugiej albo trzeciej albo czwartej albo piątej linii zaawansowanego raka jelita grubego (program lekowy B.4);
- w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny w leczeniu pierwszej linii raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego NDRP z ekspresją PD-L1 < 50% lub w monoterapii w leczeniu kolejnej linii chorych na NDRP (wszystkie typy; dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) międzybłoniaka opłucnej (program lekowy B.6);
- w monoterapii w leczeniu histologicznie potwierdzonego płaskonabłonkowego nowotworu jamy ustnej, gardła lub krtani z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w tym stosowaną w skojarzeniu z lekami anti-EGFR) oraz udokumentowanym nawrotem (miejscowym lub węzłowym) lub uogólnieniem (przerzuty) stwierdzonym w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny (w tym stosowanych w skojarzeniu z lekami anti-EGFR) (program lekowy B.52);
- rak przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (program lekowy B.58):

- w leczeniu adjuwantowym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej;
- w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia);
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego, zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku, u dorosłych chorych, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia);
- w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie - według schematu CAPOX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przełyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia);
- rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (program lekowy B.58):
 - leczenie nivolumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie - według schematu CAPOX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia);
- w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) oraz po leczeniu brentuksymabem vedotin albo nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem vedotin, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia (program lekowy B.77).
- w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 (program lekowy B.141.FM.).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml: [redacted]; • Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml: [redacted];
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1144.0, Nivolumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ [redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Oceniają interwencję stanowi produkt leczniczy Opdivo (substancja czynna niwolumab), stosowany we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w monoterapii w leczeniu uzupełniającym czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Instrument podziału ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43)

Definicja

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek barwnikowych. Najczęstszą lokalizacją czerniaka jest skóra, ale może on powstawać także w obrębie błon śluzowych i w innych lokalizacjach (np. gałka oczna).

Czerniak stanowi 5–7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2018 r. odnotowano 1736 zachorowań u mężczyzn oraz 1962 nowe przypadki u kobiet (współczynniki zachorowalności odpowiednio 9,3/100 000 i 9,9/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły 3,4/100 000 u kobiet i 3,4/100 000 u mężczyzn (zgony – odpowiednio – 665 i 797). Zachorowalność jest największa w Australii (28,9/100 000 mężczyzn i 25,3/100 000 kobiet). W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną (odpowiednio 10% i 8% rocznie).

Wyróżnia się następujące podtypy czerniaka:

- czerniak szerzący się powierzchownie (ang. superficial spreading melanoma) – dotyczy skóry, która sporadycznie narażona jest na promieniowanie słoneczne, stanowi około 60-70% wszystkich typów czerniaka,
- czerniak guzkowy (ang. nodular melanoma) – najcięższa postać, obejmuje około 10-30% wszystkich typów czerniaka,
- czerniak powstający w złośliwej plamie soczewicowatej (ang. lentigo maligna melanoma) dotyczy skóry, która przewlekłe narażona jest na promieniowanie słoneczne, stanowi około 5-15% wszystkich typów czerniaka,
- czerniak odsiebnych części kończyn, pod paznokciowy (ALM, acral lentiginous melanoma),
- inny typ (np. desmoplastyczny).

Do oceny stopnia zaawansowania czerniaka powszechnie używana jest klasyfikacja TNM, opracowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, ang. Union for International Cancer Control). Składają się na nią 3 czynniki: „T” określające ognisko pierwotne, czyli zmianę skórą, składowa „N” mówiąca o występowaniu przerzutów do węzłów chłonnych oraz składowa „M” określająca występowanie przerzutów do odległych narządów.

- Stopień 0 – tak zwany carcinoma in situ, czyli postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca.
- Stopień I – w tym stadium nie są zajęte węzły chłonne, nie ma przerzutów, a guz, jeśli jest owrzodzony, nie przekracza 1 mm grubości, zaś jeśli owrzodzenie nie występuje, wówczas nie przekracza 2 mm.

- Stopień II – tutaj również czerniak występuje tylko miejscowo. Stopień jest podzielony na 3 podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej:
 - zmiana z owrzodzeniem o grubości do 2 mm, a nieowrzodzona do 4 mm,
 - zmiana z owrzodzeniem o grubości do 4 mm, bez owrzodzenia może być większa,
 - grubość zmiany z owrzodzeniem przekracza 4 mm
- Stopień III – występują tu przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
- Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zgromadzonymi w bazie danych GLOBOCAN 2022, 5-letnia chorobowość na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w 2022 roku wynosiła ponad 1,2 mln przypadków na świecie, z których ponad 500 tys. odnotowano w Europie.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2021 roku rozpoznano w Polsce ponad 4 tys. przypadków czerniaka skóry.

Rokowanie

Rokowanie zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Im większa i głębiej naciekająca zmiana, tym rokowanie jest gorsze, dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3–15%, Odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 95%, II – 75%, III – 60%, IV – 20%.

Wskaźnik 5-letniego przeżycia z czerniakiem skóry jest najwyższy u osób będących w stadium zaawansowania I lub II, gorzej rokują natomiast pacjenci w dalszych stadiach zaawansowania nowotworu.

Dane KRN wskazują, że w 2021 roku czerniak skóry był przyczyną prawie 1,3 tys. zgonów w Polsce.

Źródła: PTOK 2020, Raport OT.423.1.7.2024, <https://www.mp.pl/>; KRN 2021

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane SWIAD

Dostępne technologie leczenia czerniaka w Polsce refundowane były w różnych programach lekowych na przestrzeni ostatnich lat wraz z pojawianiem się nowych zarejestrowanych substancji czynnych w tym wskazaniu. Preparaty stosowane w immunoterapii oraz terapii celowanej przed 1 września 2020 roku ujęte były w ramach 3 oddzielnych programów lekowych (B.48, B.59 oraz B.72), które w wyniku przeprowadzonej przez AOTMiT analizy oraz w oparciu o pozytywną opinię Rady Przejrzystości zostały ostatecznie połączone w jeden program lekowy (B.59).

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43 wraz z podkodami) w okresie 2014 r. – 2023 r. Warto zauważyć, że ujęci zostali wszyscy pacjenci, również w dalszych stadiach zaawansowania choroby tj. stadium III oraz IV, nie będących populacją docelową niniejszej analizy oraz pacjenci, u których zostało zastosowanie leczenie neoadjuwantowe, a więc populacja szersza niż wnioskowana.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43 wraz z podkodami)² w okresie 2014 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący)	< 18 lat	83	79	64	75	93	85	80	103	99	108

² Obejmuje: kody morfologiczne M872–M879 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3. Nie obejmuje: czerniak złośliwy skóry narządów płciowych (C51–C52, C60.–, C63.–)

wg ICD-10: C43 wraz z podkodami		≥ 18 lat	22684	23792	24493	25846	27167	29133	27072	29327	31898	35584
		Ogólne	22765	23872	24557	25916	27253	29215	27154	29428	31994	35691
Leczeni w ramach PL B.48, B.59 oraz B.72*	BINIMETINIB - P.O. 1 MG	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	30	222	292	399
	COBIMETINIBUM - P.O. 1 MG	≥ 18 lat	-	-	-	122	181	180	162	80	52	38
	DABRAFENIBUM - P.O. 1 MG	≥ 18 lat	-	22	224	323	388	506	572	584	669	721
	ENCORAFENIBUM - p.o. (50 mg, 28 kaps.)	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	4	3	-
	ENCORAFENIBUM - P.O. 1 MG	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	30	222	292	399
	IPILIMUMABUM - INJ. 1 MG	≥ 18 lat	91	263	166	95	120	173	222	343	508	542
	NIVOLUMABUM - INJ. 1 MG	≥ 18 lat	-	-	134	396	539	620	735	1184	1517	1692
	PEMBROLIZUMABU M - INJ. 1 MG	≥ 18 lat	-	-	148	356	409	547	575	727	800	796
	TRAMETINIBUM - P.O. 1 MG	≥ 18 lat	-	-	-	258	381	491	559	577	663	714
	WEMURAFENIBUM - P.O. 1 MG	≥ 18 lat	409	421	296	206	210	207	187	103	74	55
U których zastosowano substancje czynne w chemioterapii**	ONDANSETRONUM - P. POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	≥ 18 lat	696	684	566	342	321	303	277	287	381	376
	DACARBAZINUM	≥ 18 lat	619	601	458	223	207	178	194	205	250	275
	PACLITAXELUM	≥ 18 lat	149	116	132	93	83	102	85	109	112	113
	CISPLATINUM	≥ 18 lat	171	162	128	70	80	74	92	99	100	103
	VINCISTINI SULFAS	≥ 18 lat	149	112	101	58	39	27	18	20	27	28
	ACIDUM ZOLEDRONICUM	≥ 18 lat	5	23	37	44	52	73	66	68	102	105
	BLEOMYCINI SULFAS	≥ 18 lat	154	115	108	47	49	17	8	14	24	28
	VINBLASTINI SULFAS	≥ 18 lat	167	115	117	66	74	-	-	-	-	-
	CARBOPLATINUM	≥ 18 lat	58	39	66	46	40	55	45	50	54	48
	PEGFILGRASTIMU M	≥ 18 lat	4	5	6	12	9	14	24	39	52	55
	DEXAMETHASONI PHOSPHAS	≥ 18 lat	-	-	-	4	25	50	34	32	27	40
	INTERFERONUM ALFA-2B	≥ 18 lat	39	61	54	27	13	9	-	-	-	-
	CYCLOPHOSPHAMU DUM	≥ 18 lat	47	30	27	18	21	10	6	11	9	6
	ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	≥ 18 lat	22	32	22	10	9	11	23	14	19	12
	APREPITANTUM	≥ 18 lat	14	26	19	14	12	17	12	19	11	4
	DOXORUBICINUM	≥ 18 lat	24	11	11	13	10	15	5	14	18	17
DARBEPOETINUM ALFA	≥ 18 lat	17	14	7	12	11	6	9	10	26	24	

FILGRASTIMUM	≥ 18 lat	21	13	11	6	15	7	9	10	14	11
FLUOROURACILUM	≥ 18 lat	9	7	11	4	7	10	10	12	16	18
VINORELBINUM	≥ 18 lat	15	15	15	10	6	7	8	7	9	6
NETUPITANTUM, PALONOSETRONUM	≥ 18 lat	-	-	-	-	3	3	10	8	23	28
ACIDUM LEVOPOLINICUM	≥ 18 lat	4	6	4	2	3	7	5	6	11	15
ETOPOSIDUM	≥ 18 lat	5	8	6	7	3	5	6	3	2	8
GEMCITABINUM	≥ 18 lat	6	3	6	2	9	6	1	5	5	6
IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM	≥ 18 lat	1	3	8	1	3	4	4	5	10	8
PROCEDURA PODANIA LEKU ZAWIERAJĄCEGO SUBSTANCJĘ CZYNNĄ (LOMUSTINUM) 100 MG	≥ 18 lat	-	-	-	-	-	-	-	-	19	26
OXALIPLATINUM	≥ 18 lat	3	3	4	2	1	4	3	4	8	8
CAPECITABINUM	≥ 18 lat	1	2	4	6	4	3	8	4	3	4
DOCETAXELUM	≥ 18 lat	1	3	7	4	3	6	3	4	3	3
CALCII FOLINAS	≥ 18 lat	6	1	4		2	3	4	5	6	3

**Wymieniono 30 najczęściej sprawozdanych substancji czynnych

Opinia eksperta

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków.

Tabela 6. Liczebność populacji według eksperta klinicznych

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków				
Dorośli chorzy ze stwierdzonym czerniakiem skóry w stadium IIB lub IIC	<i>Chorobowość jest na poziomie około 3 razy większej niż zachorowania w tym stadium ale do programu lekowego będą włączani chorzy jedynie z nowymi zachorowaniami</i>	450-500	90% (choroby współistniejące i inne przeciwwskazania)	<i>Obecne zachorowania w Polsce na czerniaka to około 4 200 przypadków rocznie (dane KRN i Raportu Narodowej Strategii Onkologicznej), rozkład zachorowań wg danych Narodowego Instytutu Onkologii stopień IIB i IIC to około 11-12% czerniaków</i>
Dorośli chorzy ze stwierdzonym czerniakiem błon śluzowych w stadium IIB lub IIC	-	<i>Nie stosuje się tej oceny dla czerniaka błon śluzowych więc 0</i>	-	<i>Stopień IIB i IIC jest stosowany jedynie do oceny czerniaka skóry</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- <https://www.tripdatabase.com/>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.09.2024 r. Odnaleziono pięć dokumentów dotyczących leczenia czerniaka złośliwego skóry (PTOK 2022, NCCN 2024, ASCO 2023, NICE 2022, ESMO 2019).

W wytycznych PTOK 2022 niwolumab jest rekomendowany u wszystkich chorych z czerniakiem złośliwym po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV. Brak jest odniesienia do zastosowania niwolumabu w leczeniu stopnia II czerniaka (wnioskowane wskazanie).

W wytycznych ESMO 2019 niwolumab wymieniany jest jako opcja preferowana opcja leczenia adjuwantowego anty PD-1 w miejscowym/lokoregionalnym czerniaku złośliwym oraz u pacjentów w zaawansowanej chorobie z mutacjami BRAF/BRAF WT.

Wytyczne ASCO 2023 wskazują, że terapia adiuwantowa pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być rozpatrywana u pacjentów po radykalnej resekcji w stadium IIB lub IIC czerniaka. Również wytyczne NCCN 2024 wskazują, że w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani radykalnej resekcji z biopsją węzła wartowniczego i jeśli wynik biopsji węzła wartowniczego jest ujemny, zalecane interwencje obejmują: rozpoczęcie udziału w badaniu klinicznym, obserwację pacjenta, pembrolizumab/niwolumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) lub lokoregionalna terapia radiacyjna.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022	<p>Rekomendacje w leczeniu czerniaka złośliwego</p> <p>Leczenie stopni I–III (operacyjnych)</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich chorych jest zalecane doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (czerniak in situ — margines 5 mm, czerniak grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak grubości > 2 mm — margines 2 cm) (I, 1). • Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana, jeśli grubość nacieku Breslowa ≥ 0,8 mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku (pT1b–T4b) (I, 1). • Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. • Limfadenektomia po dodatnim węźle wartowniczym nie jest rutynowo zalecana (I, 2A). • Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych (II, 2A). • Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab) lub terapią ukierunkowaną molekularnie (dabrafenib z trametynibem, jeśli obecna mutacja BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV (niwolumab) (I, 1). • Radioterapia jako leczenie uzupełniające nie jest zalecana (II, 1) <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru).</i> • <i>III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i> • <i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i>
ESMO 2019	<p>Postępowanie w przypadku choroby miejscowej/lokoregionalnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się miejscowe wycięcie guzów pierwotnych z marginesami bezpieczeństwa wynoszącymi 0,5 cm w przypadku czerniaków in situ, 1 cm w przypadku guzów o wielkości do 2 mm i 2 cm w przypadku większych guzów [II, B] • SNB jest zalecana u wszystkich pacjentów z zaawansowaniem pT1b lub wyższym zgodnie z ósmą edycją systemu klasyfikacji TNM AJCC [II, B] • CLND nie jest zalecana u pacjentów SN-dodatnich [I, E]. W przypadku izolowanych lokoregionalnych klinicznie wykrywalnych (makroskopowych, nie-SN) przerzutów do LN wskazana jest CLND [III, C]; samo usunięcie LN niosącego guz jest niewystarczające • Pacjenci z wyciętymi czerniakami w stadium III powinni zostać poddani ocenie pod kątem leczenia adiuwantowego • Adiuwantowa RT w celu miejscowej kontroli guza może być rozważana w przypadkach nieodpowiednich marginesów resekcji LMM, w resekcjach R1 lub po resekcji choroby o dużych rozmiarach [III, B]. • Adiuwantowa RT nie jest zalecana w leczeniu adiuwantowym [III, D] • Preferowanymi opcjami terapii adiuwantowej anty-PD-1 są: niwolumab [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: A], pembrolizumab [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: A] lu dabrafenib/trametynib [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: A]. <p>Postępowanie w przypadku zaawansowanej/przerzutowej choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgiczne usunięcie lub stereotaktyczne napromienianie nawrotu lokoregionalnego lub pojedynczego przerzutu odległego należy rozważyć u sprawnych pacjentów, jako opcję terapeutyczną, oferującą potencjał długoterminowej kontroli choroby [III, C] • Pacjenci z czerniakiem z przerzutami powinni mieć przerzuty (najlepiej) lub guz pierwotny poddany badaniu przesiewowemu w celu wykrycia mutacji BRAF V600. Opcje leczenia w pierwszej i drugiej linii obejmują przeciwciała anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab), PD-1 i ipilimumab dla wszystkich pacjentów oraz kombinację BRAFi / MEKi dla pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF [II, B]. • W przypadku nieoperacyjnego stadium IIIB/C, IVM1a, T-VEC jest również opcją [I, B] • Blokada PD-1 lub PD-1 i ipilimumab są obecnie standardem leczenia wszystkich pacjentów, niezależnie od ich statusu BRAF, w pierwszej linii [I, A]. • W przypadku choroby BRAF WT opcje drugiego rzutu są bardzo ograniczone i można omówić włączenie do badań klinicznych i/lub spersonalizowanego podejścia. Jeśli leczeniem pierwszego rzutu był sam anty-PD-1, opcją jest ipilimumab [II, B], a także ipilimumab/niwolumab [IV, B] • W przypadku choroby z mutacją BRAF wszystkie opcje dostępne dla czerniaka WT są nadal aktualne, z dodatkiem BRAFis/MEKis, jeśli nie były stosowane w pierwszej linii • W przypadku czerniaka z mutacją NRAS, ze względu na ograniczoną skuteczność inhibitorów MEK, opcje immunoterapii pierwszego rzutu są identyczne jak w przypadku czerniaka WT. • Jeśli badania kliniczne lub zatwierdzone nowe związki nie są dostępne, można podawać leki cytotoksyczne, takie jak DTIC lub temozolomid, wykazujące umiarkowaną aktywność [II, C]. • W przypadku leczenia przerzutów do mózgu wyniki badań sugerują, że terapia skojarzona ipilimumabem/niwolumabem jest preferowanym leczeniem pierwszego rzutu również u bezobjawowych pacjentów z mutacją BRAF [III, A]. W przypadku pacjentów z niewielką liczbą bezobjawowych przerzutów (<5-10), chorobą nieobjętościową (<3 cm), SRS z góry jest opcją. U innych pacjentów należy najpierw rozważyć leczenie systemowe, zachowując SRS do leczenia zmian niereagujących na leczenie. W przypadku pacjentów, u których nie powiodło się leczenie systemowe, SRS można rozważyć jako terapię ratunkową, jeśli całkowita liczba postępujących zmian wynosi <5-10, a ich maksymalny rozmiar <3 cm. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i> • <i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i> • <i>III Badania kohortowe prospektywne</i> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i> • <i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.</i>
NCCN 2024	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani radykalnej resekcji, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest udział w badaniu klinicznym [2A], obserwacja [2A], pembrolizumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1], niwolumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1] lub lokoregionalna terapia radiacyjna [2B].

	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani radykalnej resekcji z biopsją węzła wartowniczego, zalecenia zależą od tego czy węzeł wartowniczy jest dodatni czy ujemny: <ul style="list-style-type: none"> Jeśli wynik biopsji węzła wartowniczego jest ujemny, zalecane interwencje obejmują: rozpoczęcie udziału w badaniu klinicznym [2A], obserwację [2A], pembrolizumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1], niwolumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1] lub lokoregionalną terapię radiacyjną [2B]. Jeśli wynik biopsji węzła wartowniczego jest dodatni, pacjenci powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dla stopnia zaawansowania III, pembrolizumab [2A], niwolumab i dabrafenib/trametynib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600 [2A], są preferowanymi schematami leczenia adjuwantowego. W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III A-D z dodatnim węzłem wartowniczym, preferowanymi schematami leczenia uzupełniającego są pembrolizumab [2A], niwolumab [2A] i dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600 [2A]. W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III z klinicznie dodatnim węzłem, zalecanym leczeniem adjuwantowym jest terapia systemowa (preferowane schematy: pembrolizumab [1], niwolumab [1] i dabrafenib/trametynib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600 [1] i/lub terapia miejscowa [2B] lub obserwacja [2A]. W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III z klinicznym przerzutem satelitarnym/<i>in transit</i>, którzy mają ograniczoną chorobę resekcyjną, zalecanym leczeniem adjuwantowym jest leczenie systemowe (preferowane schematy: pembrolizumab [1], niwolumab [1] i dabrafenib/trametynib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600) lub obserwacja [1]. <p>Przed rozważeniem zastosowania leczenia uzupełniającego zalecane jest wykonanie biopsji węzła wartowniczego w celu dokładnej oceny stopnia zaawansowania czerniaka. Należy omówić z pacjentem zalety i wady leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko długo trwających zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
NICE 2022	<p>Niwolumab (w skojarzeniu z ipilumabem) wymieniany jest jako opcja terapii w nieleczonym wcześniej czerniaku w stadium IV i nieoperacyjnym czerniaku w stadium III.</p> <p>W dokumencie brak jest informacji na temat zastosowania niwolumabu w stadium II czerniaka.</p>
ASCO 2023	<p>Terapia adiuwantowa pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być rozpatrywana u pacjentów po radykalnej resekcji w stadium IIB lub IIC [typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna].</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Umiarkowana - Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne.</i></p> <p><i>Niska - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p><i>Silne - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>

RT – radioterapia; PD-1- przeciwciała monoklonalne anti-PD-1; BRAF.- mutacja BRAF; BRAF WT- mutacja BRAF dzikiego typu; TNM – (ang. tumour, node, metastasis) ; AJCC – (ang. American Joint Committee on Cancer) ; SNB- (ang. sentinel lymph node Biopsy) ; CLND- (ang. , complete lymph node dissection); LN- (ang. regional lymph node) SN – (ang. sentinel lymph node) LMM – (ang. lentigo maligna melanoma)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź spełniającą wymogi formalne, którą przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie dostępny program lekowy leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych jest właściwie skonstruowany i umożliwia elastyczne i skuteczne leczenie chorych na czerniaki z wyjątkiem właśnie leczenia uzupełniającego w stopniu IIB/IIC, więc obecna propozycja programu

	<i>stanowi właściwe uzupełnienie dostępnych terapii zgodnie z danymi medycznymi i zaleceniami polskimi i międzynarodowymi (NCCN). Wg polskich rekomendacji leczenie uzupełniające w przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC jest ujęte z kategorią (II, 2A).</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>System opieki nad chorymi na czerniaki i realizacji programu lekowego B.59 jest w Polsce dobrze zorganizowany, wprowadzana technologia jedynie uzupełnia go w niewielkim zakresie i nie widzę potencjalnych problemów w realizacji. Wprowadzenie tej technologii lekowej potencjalnie zmniejszy liczbę chorych w IV stopniu zaawansowania.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie widzę, jest to jedynie modyfikacja programu lekowego, kryteria są jasno określone oparte o ocenę histopatologiczną i biopsję węzłów wartowniczych.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie, choć stopień IIC odnosi większą korzyść niż IIB.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie widzę.</i>
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	<i>Na podstawie badania CheckMate 76K niwolumab uzyskał rejestrację w leczeniu uzupełniającym u chorych po radykalnej resekcji czerniaka w stopniu IIB lub IIC. Do badania włączono 790 chorych, których w stosunku 2:1 losowo przydzielono do niwolumabu lub placebo. W pierwszej analizie okresowej po medianie 7,8 miesiąca niwolumab istotnie poprawił przeżycia wolne od nawrotu choroby (RFS) w stosunku do placebo: 12-miesięczne odsetki wyniosły odpowiednio 89,0% vs 79,4% (HR=0,42, p<0,0001), zaś DMFS był również lepszy w grupie otrzymującej niwolumab (HR=0,47). Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 10,3% chorych z grupy niwolumabu i u 2,3% chorych z grupy placebo. Co więcej, skuteczność niwolumabu potwierdzają pośrednio podobne wyniki (uzyskane z podobnego badania z innym przedstawicielem tej klasy leków – pembrolizumabem, który również wykazał istotną poprawę RFS i DMFS w leczeniu adjuwantowym chorych na czerniaka w stopniu IIB/IIC. Leczenie to przyczynia się do zwiększenia odsetka chorych o trwałym wyleczeniu i jest rekomendowane przez wytyczne NCCN jak i polskie rekomendacje.</i>
Technologie opcjonalne	<i>Aktualnie stosowane technologie medyczne: obserwacja Odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 500 (100%) Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu: <100 (10-15%)</i>
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<i>Istotny klinicznie punkt końcowy: Relapse-free survival, DMFS Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: 8-10%, 7-8%</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia³ z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 80), refundacją w leczeniu adjuwantowego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji w ramach programu lekowego B.59. został objęty lek Keytruda (pembrolizumab) (załącznik B obwieszczenia refundacyjnego).

Z kolei w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) we wskazaniu czerniak złośliwy skóry (ICD-10: C43) refundacja obejmuje również terapie z katalogu chemioterapii: związki platyny, antymetabolity, taksany, antracykliny.

Ponadto w leczeniu adjuwantowym czerniaka możliwa do zastosowania jest również radioterapia.

³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> (dostęp 3.10.2024)

U pacjentów w dalszych stadiach zaawansowania choroby, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., to znaczy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III lub IV obecnie finansowane są leki refundowane w ramach programu lekowego B.59 (załącznik B obwieszczenia refundacyjnego), tj.

- niwolumab w monoterapii,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,
- niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem
- pembrolizumab w monoterapii,
- dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych),
- wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem (z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych),
- enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem (z potwierdzoną mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Obserwacja pacjenta	<i>Wnioskodawca w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz aktualną praktykę medyczną uznał obserwację pacjenta jako standardowe postępowanie w leczeniu pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej.</i>	Zasadny.

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii medycznej wybrał obserwację pacjenta (*watch and wait*). Wybór uzasadniono brakiem refundacji (na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) terapii adiuwantowej dla pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej.

W ramach pisma w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca został wezwany do uzupełnienia analiz o potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji stanowiące różne opcje chemioterapeutyczne oraz radioterapię. W odpowiedzi na pismo wnioskodawca przedstawił uzasadnienie przyjęcia za komparator dla wnioskowanej interwencji jedynie obserwacji pacjenta.

Niemniej jednak, na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 września 2024 r., w wykazie znalazła się terapia adjuwantowa leczenia dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC – pembrolizumab.

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja	Niwolumab (NIV) w monoterapii w leczeniu adiuwantowym zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Komparatory	Obserwacja pacjenta (placebo w badaniach klinicznych).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT; • badania obserwacyjne; • przeglądy systematyczne 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w elektronicznych bazach danych: Medline przez PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, rejestrach badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>; <http://www.clinicaltrialsregister.eu>), na stronach internetowych towarzystw naukowych (m. in. ASCO oraz ESMO), stronach internetowych z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych oraz na stronach internetowych agencji rządowych (EMA, FDA).

Jako datę wyszukiwania podano grudzień 2023 roku, z aktualizacją w kwietniu 2024 roku.

Zaznaczono, iż selekcja badań, zarówno pierwotnych jak i wtórnych, dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego, niezależnego analityka. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.08.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono pierwotne badanie z randomizacją (CheckMate 76K), w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w ramach terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo (obserwacją pacjenta).

W ramach wyszukiwań ukierunkowanych na odnalezienie badań efektywności rzeczywistej oraz ukierunkowanych na odnalezienie przeglądów systematycznych wnioskodawca nie odnalazł badań spełniających kryteria kwalifikacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 76K (Kirkwood 2023) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Bristol Myers Squibb	Wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie 3 fazy. Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> NIV w dawce 480 mg IV co 4 tyg. (infuzja trwająca 30 min.) OBS/PLC IV co 4 tyg. (infuzja trwająca 30 min.) Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> IA1 (pierwsza analiza pośrednia): minimum 7,8 mies.; mediana (IQR): 15,8 mies. (11,9–20,3) dla NIV oraz 15,9 mies. (12,0–20,4) dla OBS/PLC IA2: minimum 15,6 mies., mediana około 24 mies. IA2 (druga analiza pośrednia): minimum 15,6 mies. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> zgoda na uczestnictwo w badaniu potwierdzona przez IRB/IEC (w przypadku pacjentów niepełnoletnich zgoda ich rodziców lub opiekunów prawnych), stosowanie i przestrzeganie schematów leczenia, wizyt i badań; histologicznie potwierdzony czerniak w stadium zaawansowania IIB lub IIC po całkowitej resekcji (dopuszczalny każdy rodzaj czerniaka, z wyjątkiem czerniaka gałki ocznej/błony naczyniowej oka oraz czerniaka błon śluzowych, niezależnie od pierwotnej lokalizacji choroby; dopuszczalny także czerniak synchroniczny lub metachroniczny); całkowita resekcja nowotworu z udokumentowanymi ujemnymi marginesami chirurgicznymi (zgodnie z lokalnymi standardami) oraz ujemnym wynikiem biopsji węzła chłonnoego wartowniczego potwierdzającym brak choroby (leczenie operacyjne wykonane w ciągu 12 tyg. przed randomizacją); status wolny od choroby udokumentowany pełnym badaniem fizykalnym (w ciągu 14 dni przed randomizacją) oraz badaniem obrazowym (w ciągu 28 dni przed randomizacją); brak wcześniejszego leczenia z powodu czerniaka (poza całkowitą resekcją); brak objawów powikłań lub objawów toksyczności po przeprowadzonej resekcji; stan sprawności ECOG 0–1; wiek ≥ 12 lat; negatywny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> czerniak gałki ocznej/błony naczyniowej oka lub błon śluzowych; obecność aktywnej, znanej lub podejrzananej, choroby autoimmunologicznej (dopuszczalna cukrzyca typu I, niedoczynność tarczycy wymagająca jedynie terapii hormonalnej, choroby skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego); 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> RFS (przeżycie wolne od nawrotu choroby w ocenie badacza) <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) – czas od randomizacji do pierwszego przerzutu odległego lub zgonu, przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) – czas od randomizacji do drugiego nawrotu lub obiektywnej progresji choroby po rozpoczęciu terapii systemowej stosowanej jako pierwsza linia po leczeniu adjuwantowym (po randomizacji, jeśli pacjent nie zdażył przyjąć pierwszej dawki leku w ramach terapii adjuwantowej) lub do rozpoczęcia drugiej linii terapii systemowej po leczeniu adjuwantowym lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyn, odpowiedź na leczenie w kolejnej linii terapii oraz czas trwania kolejnej terapii, bezpieczeństwo; jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy aktywny nowotwór w ciągu 3 lat przed randomizacją (z wyjątkiem nowotworów miejscowych uleczalnych); • konieczność zastosowania leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji; • kobiety w ciąży i karmiące piersią; • poważne lub niekontrolowane choroby (w przypadku infekcji SARS-CoV-2 konieczne całkowite ustąpienie objawów i brak następstw choroby); • stosowanie NIV w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki w ramach badania; • stosowanie leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka; • wcześniejsze leczenie anty PD-L1, anty PD-L2, anty CD137, anty CTLA-4, lekami ukierunkowanymi na szlak IL-2 lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na kostymulację komórek T lub szlaki immunologicznego punktu kontrolnego (wcześniejsze leczenie uzupełniające interferonem, w przypadku czerniaka innego niż czerniak objęty badaniem, dozwolone jeśli zostało zakończone ≥ 6 mies. przed randomizacją); • stosowanie wszelkich leków uzupełniających przeznaczonych do leczenia czerniaka (dozwolone jedynie jeśli to leczenie wspomagające, dozwolone stosowanie marihuany i jej pochodnych); • otrzymanie żywej/atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku; • stosowanie miejscowych agonistów receptora TLR7, inhibitorów kalcyneuryny lub miejscowych preparatów do immunoterapii lub środków uczulających miejscowo (w niektórych przypadkach dozwolone, konieczna konsultacja); • uczestnictwo w innych badaniach, w tym dotyczących COVID-19; • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); • pozytywny wynik testu na obecność HBV, HCV lub HIV; • alergia na składniki terapii lub ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne; • więźniowie i osoby pozbawione wolności w celu leczenia psychiatrycznego lub fizycznego (np. z powodu choroby zakaźnej) <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIV=526 • OBS/PLC = 264 	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale Aneks C AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badanie CheckMate 76K włączone do przeglądu oceniono za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę oceną wiarygodności wg skali RoB2, badanie CheckMate 76K charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Ogólne ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie.

Zdaniem Analityków Agencji ocena ryzyka błędu systematycznego badania została przeprowadzona prawidłowo.

Szczegółowa ocena jakości badań pierwotnych przeprowadzona przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy.

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

- „Brak dostępnych danych dotyczących terapii NIV w populacji młodzieży (12–18 lat). Kryteria włączenia do badania CheckMate 76K dopuszczały udział pacjentów w wieku ≥ 12 lat, jednak ostatecznie do badania nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w wieku poniżej 19 lat. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że wśród dzieci i młodzieży czerniak występuje bardzo rzadko. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku czerniaka zdiagnozowano u 3 245 osób, z czego 9 stanowili pacjenci w wieku 10–19 lat, przy czym były to osoby zdiagnozowane w różnym stadium zaawansowania choroby. (...) W opinii EMA zasadnym jest ekstrapolowanie wyników obejmujących populację dorosłych na populację 12–18 lat. Czerniak w populacji <18r jest zdarzeniem bardzo rzadkim niemniej refundacja od 12 r.ż. jest zasadna, aby w sporadycznych przypadkach nie zamykać pacjentom drogi do immunoterapii jako jedynej skutecznej opcji leczenia tej choroby.”
- „Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu jest przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza, brak obecnie jest opublikowanych danych odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. Warto podkreślić, że EMA uznała RFS jako akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku leczenia uzupełniającego, pod warunkiem że dane są wystarczająco dojrzałe, a także poparte wynikami dla innych punktów końcowych pozwalającymi na wyciągnięcie obiektywnych wniosków na temat skuteczności leczenia adiuwantowego w porównaniu z dalszym leczeniem (w przypadku nawrotu choroby). W badaniu CheckMate 76K wnioskowanie na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego jest poparte dodatkowo wynikami dotyczącymi przeżycia wolnego od przerzutów odległych. Jest to punkt końcowy uważany za klinicznie istotny, ponieważ czerniak w rozsiałym stadium z przerzutami odległymi jest uważany za chorobę nieuleczalną. Ponadto należy zwrócić uwagę, że RFS został uznany przez EMA oraz przez NICE za akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie pembrolizumabu w takim samym wskazaniu jak wnioskowana, tj. terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC.”
- „W badaniu CheckMate 76K jednym z kryteriów wykluczenia było potwierdzenie czerniaka gałki ocznej/błony naczyniowej oka lub czerniaka błon śluzowych. Wnioskowany program lekowy obejmuje natomiast populację pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Co jednak istotne, czerniak błon śluzowych jest bardzo rzadkim nowotworem (około 1% wszystkich czerniaków). W raporcie EMA nie znaleziono uwag dotyczących wykluczenia z populacji docelowej pacjentów z Niwolumab (Opdivo) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC HTA Consulting 2024 (www.hta.pl) Strona 46 czerniakiem błon śluzowych [15]. Warto podkreślić fakt, że w badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w terapii adiuwantowej czerniaka w III lub IV stadium (KEYNOTE-054) wykluczano pacjentów z czerniakiem błon śluzowych, natomiast wniosek refundacyjny w 2019 roku uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMIT i terapia ta jest aktualnie refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.59 wśród pacjentów z histopatologicznym potwierdzeniem czerniaka skóry lub błon śluzowych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Odnalezione badanie kliniczne CheckMate 76K nie zostało jeszcze ukończone, w związku z czym wiarygodność przedstawionych wyników jest ograniczona.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

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

- *„We wnioskowanym projekcie programu lekowego dla niwolumabu dopuszcza się, by pacjenci rozpoczęli terapię w czasie 16 tygodni od leczenia operacyjnego. W badaniu CheckMate 76K okres ten wynosił 12 tyg. Niemniej czas wskazany w proponowanym programie lekowym jest spójny z okresem 16-tygodniowym, podanym w obowiązującym programie lekowym B.59 dla terapii adiuwantowych.”*
- *„Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej NIV w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium IIB i IIC, należy jednak mieć na uwadze fakt, że rejestracja tej terapii we wnioskowanym wskazaniu nastąpiła stosunkowo niedawno (rejestracja w EMA w sierpniu 2023 roku).”*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W treści uzgodnionego programu lekowego wskazano, iż jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia uzupełniającego niwolumabem jest „czas od resekcji maksymalnie 16 tygodni”. Natomiast w badaniu CheckMate 76K leczenie operacyjne musiało być wykonane w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. W ramach PL jest możliwe leczenie pacjentów w potencjalnie gorszej kondycji zdrowotnej (dopuszczalny dłuższy okres gojenia po operacji). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż treść uzgodnionego PL jest pod tym względem zgodna z aktualnie obowiązującymi zapisami PL dla pacjentów otrzymujących refundowaną terapię adiuwantową.
- Skuteczność niwolumabu w ocenianym wskazaniu oparto o wyniki CheckMate 76K, w którym przedstawiono porównanie z placebo (obserwacją pacjenta). Nie przeprowadzono syntezy ilościowej wyników.
- Wnioskowana technologia oparta jest o jedno badanie – CheckMate 76K, które nie dysponuje jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego. Do punktu odcięcia danych (21 lutego 2023 roku) nie osiągnięto założonej w protokole ilości zdarzeń dla przeżycia całkowitego (OS) w związku z czym punkt końcowy nie został zaraportowany w publikacji Kirkwood 2023. Dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. RFS oraz drugorzędowego – DMFS również nie są dojrzałe.
- Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego do terapii włączani mają być pacjenci od 12 r.ż. Kryteria włączenia do badania CheckMate 76K dopuszczały możliwość włączania pacjentów ≥ 12 r.ż. jednakże do badania nie został włączony żaden pacjent w wieku poniżej 19 r.ż. W związku z powyższym analiza nie dostarcza wyników skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w populacji w wieku 12 do 18 lat.
- Wnioskowane wskazanie obejmuje m.in. pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych (pkt 1.2, ppkt 1 wnioskowanego PL). Z badania CheckMate 76K wykluczono pacjentów z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej oka lub z czerniakiem błon śluzowych. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii medycznej u pacjentów z czerniakiem błon śluzowych. W związku z powyższym analiza nie dostarcza wyników skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w populacji pacjentów z czerniakiem błon śluzowych.
- Brak publikacji dotyczących efektywności praktycznej niwolumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Brak jest bezpośredniego porównania niwolumabu z innym aktywnym leczeniem, np. pembrolizumabem, czy inhibitorami BRAF.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skrótowa charakterystyka populacji pacjentów

Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata w grupie NIV i 61 lat w grupie OBS/PLC. Kobiety stanowiły 39% chorych w obu grupach. Do badania włączano pacjentów ze stanem sprawności 0–1 w skali ECOG, z czego u większości pacjentów stopień sprawności wynosił 0 (94% w grupie NIV vs 93% w grupie OBS/PLC). 60% pacjentów w grupie NIV oraz 62% pacjentów w grupie OBS/PLC było w stadium czerniaka IIB, natomiast pozostałą grupę stanowili chorzy w stadium czerniaka IIC. U włączonych do badania pacjentów występował czerniak o stopniu zaawansowania T3b (39%), T4a (22% w grupie OBS/PLC vs 21% w grupie NIV) lub T4b (39% w grupie OBS/PLC vs 40% w grupie NIV) wg klasyfikacji TNM.

Szczegóły znajdują się w rozdz. 4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Wyniki skuteczności dla porównania NIV vs OBS/PLC (Kirkwood 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NIV N=526	OBS/PLC N=264	HR [96% CI]
		Mediana [95% CI]		
RFS	Min. 15,6 mies.	NO	36,14 mies. [24,77; NO]	0,53 [0,40; 0,71]
DMFS	Mediana 24 mies.	NO	36,14 mies. [32,85; NR]	0,62 [0,43; 0,89]
RFS	Min. 7,8 mies.	NO [28,5; NO]	NO [21,6; NO]	0,42 [0,30; 0,59]
DMFS		NO [28,5; NO]	NO	0,47 [0,30; 0,72]

NO – nie osiągnięto

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

W zakresie RFS stwierdzono istotną statystycznie przewagę niwolumabu w porównaniu do obserwacji/placebo dla obu okresów obserwacji. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji nie osiągnięto mediany RFS w grupie niwolumabu; w grupie obserwacji wyniosła 36,14 miesiąca (95%CI: 24,77 do NO). Współczynnik hazardu wyniósł 0,53 (95% CI: 0,40 do 0,71).

Przeprowadzono również analizę w warstwach dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównania NIV vs OBS/PLC. Szczegóły zostały zawarte w tabeli 7 w rozdz. 5.1.1. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne do przerzutów odległych (DMFS)

W zakresie DMFS stwierdzono istotną statystycznie przewagę niwolumabu w porównaniu do obserwacji/placebo dla obu okresów obserwacji. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji nie osiągnięto mediany DMFS w grupie niwolumabu w grupie obserwacji wyniosła 36,14 miesiąca (95%CI: 32,85 do NO). Współczynnik hazardu wyniósł 0,62 (95% CI: 0,43 do 0,89).

Tabela 13. Nawrót choroby w badaniu CheckMate 76K (Kirkwood 2023)

Pierwszy nawrót choroby	NIV	OBS/PLC
	n/N (%)	
Okres obserwacji: min. 7,8 mies.		
Ogółem (nawrót, nowe pierwotne ogniska czerniaka lub zgon)	66/526 (13%)	69/264 (26%)
Zgon przed nawrotem	10/526 (2%)	3/264 (1%)
Nawrót		
Ogółem	45/526 (9%)	58/264 (22%)
Przerzuty odległe	26/526 (5%)	31/264 (12%)
Nawrót regionalny	11/526 (2%)	20/264 (8%)

Nawrót lokalny	8/526 (2%)	7/264 (3%)
Przerzuty <i>in-transit</i>	0/526 (0%)	0/264 (0%)
Nowe pierwotne ogniska czerniaka		
Ogółem	11/526 (2%)	8/264 (3%)
Nowy pierwotny czerniak inwazyjny	4/526 (1%)	3/264 (1%)
Czerniak <i>in-situ</i>	7/526 (1%)	5/264 (2%)

Nawrót choroby

Nawrót choroby ogółem (zdefiniowany jako nawroty lokalne, regionalne lub odległe przerzuty oraz przerzuty *in-transit*, jak i nowe pierwotne ogniska czerniaka lub zgon) zaobserwowano u 13% pacjentów w grupie niwolumabu w porównaniu do 26% pacjentów w grupie obserwacji/placebo.

Zgon przed nawrotem choroby nastąpił u 2% pacjentów leczonych niwolumabem oraz 1% w grupie placebo.

Nawrót choroby stwierdzono u 9% pacjentów w grupie niwolumabu oraz 22% w grupie obserwacji. Odpowiednio 5% oraz 12% zaobserwowanych nawrotów to przerzuty odległe.

Nowe ogniska czerniaka zaobserwowano u 2% pacjentów w grupie niwolumabu oraz 3% pacjentów w grupie obserwacji.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zaprzestanie terapii

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść niwolumabu w zakresie zaprzestania terapii ogółem, a także z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem.

Odsetek pacjentów którzy zakończyli terapię z powodu nawrotu choroby był niższy w grupie niwolumabu. Różnica była istotna statystycznie.

Tabela 14. Przyczyny zaprzestania terapii w badaniu CheckMate 76K

Zaprzestanie terapii	Okres obserwacji	NIV	OBS/PLC	RR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]
		n/N (%)			
Ogółem	Min. 7,8 mies.	203/524 (39%)	67/264 (25%)	1,53 [1,21; 1,93]	NNH = 7 [4; 15]
Nawrót choroby		26/524 (5%)	41/264 (16%)	0,32 [0,20; 0,51]	NNT = 10 [7; 18]
AE uznane za związane z leczeniem		94/524 (18%)	7/264 (3%)	6,77 [3,18; 14,37]	NNH = 6 [5; 8]
AE uznane za niezwiązane z leczeniem		11/524 (2%)	1/264 (<1%)	5,54 [0,72; 42,70]	NNH = 58 [31; 348]
Zgon		6/524 (1%)	2/264 (1%)	1,51 [0,31; 7,44]	0,004 [-0,01; 0,02]

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie NIV w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), TRAE prowadzących do zaprzestania terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym także ww. zdarzeń stopni 3–4. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie SAE oraz SAE 3–4. stopnia.

Tabela 15. Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu CheckMate 76K

Punkt końcowy	NIV	OBS/PLC	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
	n/N (%)			
AE ogółem	502/524 (96%)	229/264 (87%)	1,10 [1,05; 1,16]	11 [7; 21]
AE 3–4. stopnia	115/524 (22%)	32/264 (12%)	1,81 [1,26; 2,60]	10 [6; 22]

AE 5. stopnia	1/524 (<1%)	1/264 (<1%)	0,50 [0,03; 8,02]	RD = -0,002 [-0,01; 0,01]
AE prowadzące do zaprzestania	91/524 (17%)	9/264 (3%)	5,09 [2,61; 9,94]	7 [5; 9]
AE 3–4. stopnia prowadzące do	37/524 (7%)	2/264 (1%)	9,32 [2,26; 38,37]	15 [11; 25]
AE o podłożu immunologicznym	213/524 (41%)	45/264 (17%)	2,38 [1,79; 3,17]	4 [3; 5]
AE 3–4. stopnia o podłożu	41/524 (8%)	3/264 (1%)	6,89 [2,15; 22,03]	14 [10; 24]
TRAE ogółem	433/524 (83%)	142/264 (54%)	1,54 [1,36; 1,73]	3 [2; 4]
TRAE 3–4. stopnia	54/524 (10%)	6/264 (2%)	4,53 [1,98; 10,40]	12 [8; 20]
TRAE prowadzące do zaprzestania	77/524 (15%)	7/264 (3%)	5,54 [2,59; 11,84]	8 [6; 11]
TRAE 3–4. stopnia prowadzące do	29/524 (6%)	2/264 (1%)	7,31 [1,76; 30,38]	20 [14; 39]
TRAE prowadzące do zgonu	1/524 (<1%) ^c	0/264 (0%)	1,51 [0,06; 37,05]	RD = 0,002 [-0,01; 0,01]
SAE ogółem	74/524 (14%)	29/264 (11%)	1,29 [0,86; 1,92]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]
SAE 3–4. stopnia	55/524 (10%)	20/264 (8%)	1,39 [0,85; 2,26]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]
SAE uznane za związane z leczeniem	25/524 (5%)	3/264 (1%)	4,20 [1,28; 13,78]	27 [17; 71]
SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem	23/524 (4%)	2/264 (1%)	5,79 [1,38; 24,39]	27 [17; 62]
Zgon	13/524 (2%)	8/264 (3%)	0,82 [0,34; 1,95]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dot. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Opdivo na stronach:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikatów i zaleceń Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA)

W ramach wyszukiwania wnioskodawca odnalazł informację na stronie URPL dotyczącą zmian w treści ChPL oraz ulotek produktu leczniczego zawierającego niwolumab, na stronie EMA liczne komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, w tym zalecenia PRAC, na stronach FDA oraz MHRA komunikaty dotyczące występujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii niwolumabem.

Analizy Agencji 12.09.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania NIV.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo (ostatnia aktualizacja: 22.07.2024 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu niwolumabem w monoterapii należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych;

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: limfocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszone łaknienie, hiperglikemia;
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, gorączka;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia

Ponadto w ramach ChPL Opdivo wymienione są specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania niwolumabu związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego, zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego, zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego, endokrynopatią pochodzenia immunologicznego, działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego dotyczącymi skóry, innymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego oraz reakcjami na wlew.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (ang. cost-utility) – CUA

Horyzont

40-letni

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego

Porównanie

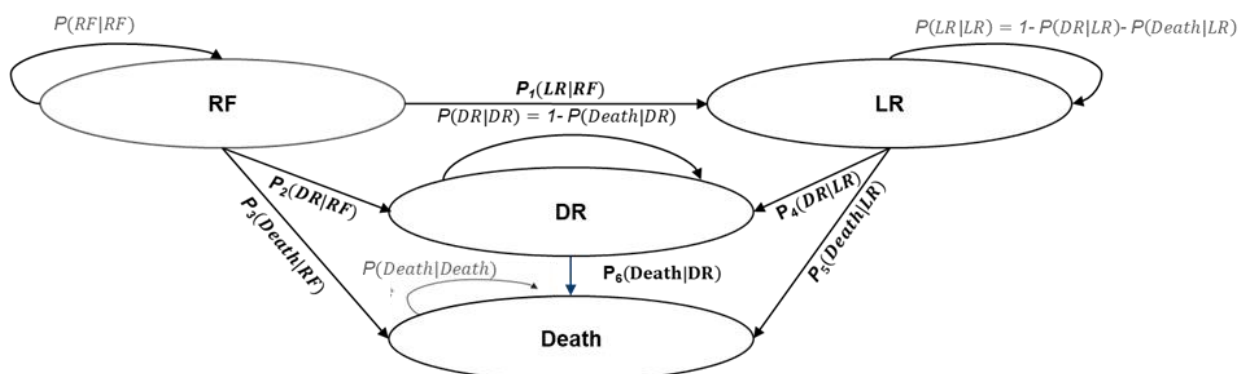
Niwolumabu w monoterapii w leczeniu adjuwantowym

Obserwacja pacjenta

Struktura modelu

Wykorzystano model globalny wykonany z MS Excel, dostosowany do warunków polskich przez HTA Consulting. Wykorzystano model semi-Markowa (SMM, ang. semi-Markov model) z czterema stanami zdrowia:

- brak nawrotu (RF, ang. recurrence-free),
- nawrót lokoregionalny (LR, ang. locoregional recurrence),
- nawrót odległy (DR, ang. distant recurrence),
- zgon (ang. death)



Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność interwencji w modelu oparto o krzywe

- przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, ang. recurrence-free survival),
- czasu do pierwszego zdarzenia po LR (ang. time-to-first subsequent event from LR),
- przeżycia całkowitego po DR (ang. survival-from-DR),

- czasu trwania terapii (TTD, ang. time to treatment discontinuation).

W analizie podstawowej dla przeżycia wolnego od nawrotu oraz czasu trwania terapii wykorzystano wyniki badania CheckMate 76K.

Czas do pierwszego nawrotu po LR określono na podstawie danych zawartych w rejestrze Flatiron Health.

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DR do zgonu wyznaczono w oryginalnym modelu na podstawie wyników metaanalizy sieciowej dla I linii leczenia przerzutowego czerniaka. Założono, że w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu w każdym z rozważanych stanów zdrowia jest nie mniejsze niż prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy.

Rozkład kolejnych linii leczenia w analizie podstawowej przyjęto na podstawie danych z badania ankietowanego przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania stanów zdrowia RF, LR i DR,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów przed progresją: brak nawrotu, nawrót lokoregionalny oraz nawrót odległy, wyznaczono metodą najmniejszych kwadratów na podstawie danych dotyczące jakości życia z badania CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności. Wartości użyteczności stanu DR po progresji przyjęto jako wartość użyteczności stanu po progresji z badania klinicznego RELATIVITY-047 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Niwolumab	OBS/PLC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	217 923	
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania wyniósł 217 923 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [] w wariancie z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 03.09.2024, znak OT.423.1.52.2024.3.MPK., analitycy Agencji wskazali, iż „Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanym komparatorem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji”. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na w.w. pismo zawarł następujące uzasadnienie „Rozważanym komparatorem dla terapii adjuwantowej niwolumabem jest obserwacja pacjenta (placebo w badaniu klinicznym), odpowiadająca aktualnej praktyce klinicznej polegającej na podejściu „*watch and wait*”. Pacjenci objęci obserwacją pomimo braku otrzymywania aktywnego leczenia poddawani są stałemu monitorowaniu stanu zdrowia. (...) Badania te oraz częstotliwość ich wykonywania są zgodne z zaleceniami sekcji standaryzacji nadzoru po leczeniu onkologicznym Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w zakresie badań kontrolnych po zakończonym leczeniu u pacjentów z czerniakiem skóry z 2024 roku. Wszystkie wymienione badania oraz wizyty monitorujące są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, a ich koszty ponoszone przez płatnika zostały naliczone w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Należy zatem uznać, że rozważana w analizie obserwacja pacjenta jest refundowanym komparatorem, a tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.” Analitycy Agencji zgadzają się z uzasadnieniem wnioskodawcy. Podsumowując, dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (w ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono badanie RCT - CheckMate 76K, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem).

Warto zauważyć, iż w zgodnie z aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem Obwieszczeniem MZ⁴, w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” refundowany jest pembrolizumab w ramach terapii adjuwantowej w stadium IIB/IIC. Na dzień złożenia przedmiotowego wniosku, technologia nie była refundowana w ramach PL B.59, a więc względem pembrolizumabu, **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, uwzględniając zasady umowy podziału instrumentu ryzyka – wynosi

Oszacowane wartości progowe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą wrażliwości prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez niwolumab wynosi

Tabela 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS

Analiza wrażliwości	Niwolumab		OBS/PLC	
	Koszty całkowite [zł]	Całkowite QALY	Koszty całkowite [zł]	Całkowite QALY
Wynik deterministyczny				
Wynik probabilistyczny				
95%CI dolny				
95%CI górny				

Deterministyczna analiza wrażliwości

Parametry wejściowe poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.1. AE wnioskodawcy.

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wyказu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> (dostęp 3.10.2024)

⁵ 190 380 zł/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W modelu zastosowano 40-letni horyzont czasowy. W ramieniu interwencji w 2088 cyklu modelu w stanie 'zgon' znajduje się 98,5% populacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak jest polskich źródeł danych pozwalających na oszacowanie stanów użyteczności w leczeniu czerniaka stopnia IIB-C.
- Brak wyników dla OS w badaniu rejestracyjnym, w związku z czym nie było możliwe wykorzystanie przeżycia całkowitego do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon.

Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 9 AE wnioskodawcy):

- *Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.*
- *Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Charakterystykę pacjentów zaczerpnięto z badania CheckMate 76K (poza średnim wzrostem, który określono na podstawie danych populacji ogólnej GUS). Charakterystyka polskich pacjentów*

z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.

- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia wolnego od nawrotu dla NIV oraz OBS/PLC w badaniu CheckMate 76K oraz krzywa czasu do pierwszego zdarzenia po LR określona na podstawie danych Flatiron Health dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym tych badań. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. Przeżycie całkowite w stanie DR wyznaczono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA) dla I linii leczenia przerzutowego czerniaka przeprowadzonej w ramach modelu oryginalnego. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
 - W analizie podstawowej średni czas spędzony przez pacjenta „bez progresji” w stanie DR utożsamiono ze średnim czasem trwania terapii I linii leczenia systemowego w stanie DR. Podejście takie jest równoznaczne z założeniem, że pacjenci niestosujący leczenia systemowego przebywają w stanie „bez progresji” tak samo długo, jak pacjenci stosujący leczenie systemowe. Ze względu na brak odpowiednich danych niemożliwe jest określenie właściwego czasu trwania przeżycia bez progresji u pacjentów nieleczonych systemowo po wystąpieniu nawrotu odległego, dlatego w ramach analizy wrażliwości przetestowano skrajny scenariusz DR_pp, którego podejście zakłada, że pacjenci niestosujący I linii leczenia systemowego w stanie DR od razu po wystąpieniu nawrotu odległego trafiają do podstanu „po progresji”.
- [Redacted]
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane są odpowiednio pacjentom otrzymującym kolejną linię w stanach LR i DR. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu wykorzystano dane z CheckMate 76K z datą odcięcia w kwietniu 2023; mediana okresu obserwacji wynosiła 23,49 miesiąca w ramieniu interwencji. Do 102 cyku modelu (23,46 miesięcy) w ramieniu interwencji uzyskano 1,7 QALY (z 9,84 całkowitych QALY; 17,28%).

W modelu przejścia ze stanu LR (nawrót lokoregionalny) określono na podstawie danych zawartych w rejestrze Flatiron Health. Zdefiniowano złożony punkt końcowy obejmujący nawrót odległy i zgon („czas do pierwszego zdarzenia po LR”). Przyjęto założenie że prawdopodobieństwa przejść z LR są jednakowe dla ramion niwolumabu oraz obserwacji. Brak jest danych pozwalających na oszacowanie wielkości i kierunku niepewności związanej z ww. założeniem.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej polegającej na wprowadzeniu skrajnych wartości parametrów oraz sprawdzenia kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych i testowania powtarzalności wyników.

Walidacja wewnętrzna przeprowadzona przez analityków Agencji nie wykazała błędów strukturalnych w modelu.

W przeprowadzonym przez wnioskodawcę wyszukiwaniu nie odnaleziono analiz ekonomicznych względem których możliwe byłoby przeprowadzenie analizy konwergencji.

W przeglądzie wnioskodawcy nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na porównanie wyników przeprowadzonego modelowania dla NIV z danymi empirycznymi w rozważanej populacji pacjentów.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem Obwieszczeniem MZ, w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” refundowany jest pembrolizumab w ramach terapii adiuwantowej dorosłych pacjentów w stadium IIB/IIC, przeprowadzono obliczenia własne polegające na naiwnym zestawieniu kosztów technologii wnioskowanej oraz pembrolizumabu w horyzoncie rocznym (maksymalny czas leczenia wg programu), bez oceny efektów zdrowotnych.

Założono dawkowanie niwolumabu 480 mg co cztery tygodnie (zgodnie z podejściem przyjętym w badaniu CheckMate 76K), a pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni (jedno z proponowanych podań w PL B.59. *Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych* (ICD-10: C43)). Obliczenia wykonano w horyzoncie rocznym (maksymalny czas leczenia wg programu) i założono maksymalną możliwą liczbę podań. Uwzględniono koszty leków i podania.

Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszty na jedno podanie, koszty roczne oraz różnica w kosztach stosowania NIV vs. PEMBR [zł]

	NIV	PEMBR
Koszty na podanie		
Koszty leków (NIV bez RSS)	[redacted]	[redacted]
Koszty leków (NIV z RSS)	[redacted]	
Koszty podania	[redacted]	
Koszty roczne		
Koszty leków (NIV bez RSS)	[redacted]	[redacted]
Koszty leków (NIV z RSS)	[redacted]	
Koszty podania	[redacted]	
Suma		
NIV bez RSS	[redacted]	[redacted]
NIV z RSS	[redacted]	
Różnica kosztów		
NIV bez RSS		[redacted]
NIV z RSS		[redacted]

W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych porównano koszty zastosowania NIV vs. PEMBR w horyzoncie rocznym bez porównania efektów zdrowotnych.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Horyzont czasowy

2-letni (styczeń 2024 – grudzień 2025)

Perspektywa analizy

Płatnika publicznego

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Szacunki wielkości populacji docelowej oparto o dane zgromadzone w KRN. Odsetek pacjentów z czerniakiem złośliwym błony śluzowej wśród wszystkich pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry (ICD-10 C.43) określono na podstawie wyników publikacji Michalska-Jakubus 2006. Odsetek pacjentów w stadium II nowotworu przyjęto na podstawie wyników badania ankietowanego przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

W wariantcie podstawowym analizy, za wynikami badania ankietowanego, przyjęto że 100% populacji poddawane jest leczeniu operacyjnemu.

W analizie przyjęto, że w 52 kolejnych tygodniowych cyklach roku kwalifikowane będą jednakowe liczby pacjentów tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie.

Tabela 20. Podsumowanie oszacowań populacji docelowej w latach 2025-2026

Parametr	Odsetek	Źródło	2025	2026
Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w wieku od 12. roku życia	-	Prognoza danych KRN	4 643	4 759
Liczba pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania II w momencie diagnozy				
Liczba pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB lub IIC wśród pacjentów w stadium II w momencie diagnozy				
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania IIB-IIC poddawanych leczeniu operacyjnemu				
Liczebność populacji docelowej				

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania stanów zdrowia,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej

Udziały w rynku

Przyjęto założenie, że scenariuszu istniejącym całość populacji docelowej jest poddawana obserwacji.

W scenariuszu nowym rozpowszechnienie terapii niwolumabem

Tabela 21. Udziały w scenariuszu nowym

Interwencja	2025	2026
Niwolumab		
OBS/PLC		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]	77,16	212,32		

Wielkość populacji docelowej leczonej niwolumabem oszacowana przez wnioskodawcę wyniesie pacjentów w pierwszym oraz pacjentów w drugim roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się ze

(w wariantcie uwzględniającym RSS). W wariantcie bez RSS prognozowany wzrost wydatków wyniesie 77,16 mln oraz 212,32 mln zł.

W związku z refundacją pembrolizumabu w tożsamym z wnioskowanym wskazaniem w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 80)), koszty płatnika ponoszone na refundację niniejszej technologii mogą być niższe. Może mieć na to wpływ przejścia przez pembrolizumab części wnioskowanej populacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2. niniejszego raportu.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2. niniejszego raportu.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 6 BIA wnioskodawcy):

- *Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.*
- *Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, [redacted] Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.*

- *W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (52 tygodniowych cykli), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.*

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości



6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, wraz z przesłanym stanowiskiem załączył uwagę do kryterium kwalifikacji w proponowanej treści programu lekowego.

Tabela 25. Uwaga do zapisów proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	<i>Dopisałbym, że stopień IIB i IIC dotyczy tylko czerniaka skóry w przeciwieństwie do pozostałych wskazań, gdzie również czerniaka błon śluzowych.</i>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania terapii Opdivo / niwolumab 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 – <https://www.cda-amc.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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.09.2024 przy zastosowaniu słowa kluczowego *niwolumab* oraz *Opdivo*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, IQWIG 2024, CDA-AMC 2024) oraz jedną rekomendację negatywną (SMC 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania niwolumabu w miejsce obserwacji pacjenta. Rekomendacja negatywna wynika z braku złożenia wniosku o refundację niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu i brak możliwości przeprowadzenia oceny terapii.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo (niwolumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku ≥ 12 lat	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> Jako główny argument rekomendacji wskazano osiągnięcie istotnej statystycznie przewagi niwolumabu nad obserwacją pacjenta (placebo) w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby.
IQWIG 2024	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku ≥ 12 lat	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> W opinii Agencji wskazano że stosowanie niwolumabu w ocenianym wskazaniu wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną. Uznano że przedstawione dowody nie stanowią o korzyści klinicznej w populacji pacjentów w wieku 12-18 lat.
CDA-AMC 2024	Leczenie adiuwantowe czerniaka w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku ≥ 12 lat	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> Agencja rekomenduje stosowanie niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Jako główne argumenty decyzji wskazano na dodatkowe korzyści kliniczne niwolumabu w tej populacji chorych. Wskazano również, że dzięki terapii niwolumabem w porównaniu z placebo zmniejsza się ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, co odpowiada na niezaspokojone medyczne potrzeby pacjentów.
SMC 2024	Leczenie adiuwantowe dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem w stadium IIB lub IIC.	<u>Rekomendacja negatywna</u> Rekomendacja negatywna wynika z braku złożenia wniosku we wskazaniu leczenia adiuwantowego czerniaka w stadium IIB/IIC przez firmę odpowiedzialną za dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu. W rezultacie SMC nie może zalecić jego stosowania w NHSScotland.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
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	■		■
Włochy	■		■



Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.08.2024 znak PLR.4500.1345.2024.3.EBI oraz PLR.4500.1346.2024.11.EBI (data wpływu do AOTMiT 04.08.2024), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;
- Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.09.2024, znak OT.423.1.52.2024.3.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.09.2024 r. pismem znak OT.423.1.52.2024.13.MPK z dnia 24.09.2024 r.

Problem zdrowotny

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek barwnikowych. Najczęstszą lokalizacją czerniaka jest skóra, ale może on powstawać także w obrębie błon śluzowych i w innych lokalizacjach (np. gałka oczna). Czerniak stanowi 5–7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2018 r. odnotowano 1736 zachorowań u mężczyzn oraz 1962 nowe przypadki u kobiet (współczynniki zachorowalności odpowiednio 9,3/100 000 i 9,9/100 000).

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zgromadzonymi w bazie danych GLOBOCAN 2022, 5-letnia chorobowość na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w 2022 roku wynosiła ponad 1,2 mln przypadków na świecie, z których ponad 500 tys. odnotowano w Europie. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2021 roku rozpoznano w Polsce ponad 4 tys. przypadków czerniaka skóry.

Rokowanie zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Im większa i głębiej naciekająca zmiana, tym rokowanie jest gorsze, dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3–15%, Odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 95%, II – 75%, III – 60%, IV – 20%. Wskaźnik 5-letniego przeżycia z czerniakiem skóry jest najwyższy u osób będących w stadium zaawansowania I lub II, gorzej rokują natomiast pacjenci w dalszych stadiach zaawansowania nowotworu. Dane KRN wskazują, że w 2021 roku czerniak skóry był przyczyną prawie 1,3 tys. zgonów w Polsce.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii medycznej wybrał obserwację pacjenta (*watch and wait*). Wybór uzasadniono brakiem refundacji (na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) terapii adiuwantowej dla pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej.

W ramach pisma w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca został wezwany do uzupełnienia analiz o potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji stanowiące różne opcje chemioterapeutyczne oraz radioterapię. W odpowiedzi na pismo wnioskodawca przedstawił uzasadnienie przyjęcia za komparator dla wnioskowanej interwencji jedynie obserwacja pacjenta.

Niemniej jednak, na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 września 2024 r., w wykazie znalazła się terapia adjuwantowa leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC – pembrolizumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

W zakresie RFS stwierdzono istotną statystycznie przewagę nivolumabu w porównaniu do obserwacji/placebo dla obu okresów obserwacji. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji nie osiągnięto mediany RFS w grupie nivolumabu; w grupie obserwacji wyniosła 36,14 miesiąca (95%CI: 24,77 do NO). Współczynnik hazardu wyniósł 0,53 (95% CI: 0,40 do 0,71).

Przeżycie wolne do przerzutów odległych (DMFS)

W zakresie DMFS stwierdzono istotną statystycznie przewagę niwolumabu w porównaniu do obserwacji/placebo dla obu okresów obserwacji. Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji nie osiągnięto mediany DMFS w grupie niwolumabu w grupie obserwacji wyniosła 36,14 miesiąca (95%CI: 32,85 do NO). Współczynnik hazardu wyniósł 0,62 (95% CI: 0,43 do 0,89).

Nawrót choroby

Nawrót choroby ogółem (zdefiniowany jako nawroty lokalne, regionalne lub odległe przerzuty oraz przerzuty *in-transit*, jak i nowe pierwotne ogniska czerniaka lub zgon) zaobserwowano u 13% pacjentów w grupie niwolumabu w porównaniu do 26% pacjentów w grupie obserwacji/placebo. Zgon przed nawrotem choroby nastąpił u 2% pacjentów leczonych niwolumabem oraz 1% w grupie placebo. Nawrót choroby stwierdzono u 9% pacjentów w grupie niwolumabu oraz 22% w grupie obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa

Zaprzestanie terapii

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść niwolumabu w zakresie zaprzestania terapii ogółem, a także z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Odsetek pacjentów, którzy zakończyli terapię z powodu nawrotu choroby był niższy w grupie niwolumabu. Różnica była istotna statystycznie.

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie NIV w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), TRAE prowadzących do zaprzestania terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym także ww. zdarzeń stopni 3–4. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie SAE oraz SAE 3–4. stopnia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania wyniósł 217 923 zł/QALY w wariancie bez RSS [redacted] w wariancie z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, uwzględniając zasady umowy podziału instrumentu ryzyka – wynosi [redacted]

[redacted] Oszacowane wartości progowe [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem Obwieszczeniem MZ, w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” refundowany jest pembrolizumab w ramach terapii adiuwantowej dorosłych pacjentów w stadium IIB/IIC, przeprowadzono obliczenia własne polegające na naiwnym zestawieniu kosztów technologii wnioskowanej oraz pembrolizumabu w horyzoncie rocznym (maksymalny czas leczenia wg programu), bez oceny efektów zdrowotnych.

Założono dawkowanie niwolumabu 480 mg co cztery tygodnie (zgodnie z podejściem przyjętym w badaniu CheckMate 76K), a pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni (jedno z proponowanych podań w PL B.59. *Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych* (ICD-10: C43)). Obliczenia wykonano w horyzoncie rocznym (maksymalny czas leczenia wg programu) i założono maksymalną możliwą liczbę podań. Uwzględniono koszty leków i podania.

W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych porównano koszty zastosowania NIV vs. PEMBR w horyzoncie rocznym bez porównania efektów zdrowotnych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wielkość populacji docelowej leczonej niwolumabem oszacowana przez wnioskodawcę wyniesie [redacted] pacjentów w pierwszym oraz [redacted] pacjentów w drugim roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się [redacted] (w wariantcie uwzględniającym RSS). W wariantcie bez RSS prognozowany wzrost wydatków wyniesie 77,16 mln oraz 212,32 mln zł.

W związku z refundacją pembrolizumabu w tożsamym z wnioskowanym wskazaniem w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 80)), koszty płatnika ponoszone na refundację niniejszej technologii mogą być niższe. Może mieć na to wpływ przejścia przez pembrolizumab części wnioskowanej populacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany przez Agencji ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, wraz z przesłanym stanowiskiem załączył uwagę do kryterium kwalifikacji w proponowanym programie lekowym o treści: *„Dopisałbym, że stopień IIB i IIC dotyczy tylko czerniaka skóry w przeciwieństwie do pozostałych wskazań, gdzie również czerniaka błon śluzowych.”*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, IQWiG 2024, CDA-AMC 2024) oraz jedną rekomendację negatywną (SMC 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania niwolumabu w miejsce obserwacji pacjenta. Rekomendacja negatywna wynika z braku złożenia wniosku o refundację niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu i brak możliwości przeprowadzenia oceny terapii.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- CheckMate 76K** Kirkwood JM et al.. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023 Nov;29(11):2835-2843. doi: 10.1038/s41591-023-02583-2. Epub 2023 Oct 16. Erratum in: *Nat Med.* 2024 Feb;30(2):607. doi: 10.1038/s41591-023-02661-5. Erratum in: *Nat Med.* 2024 Mar;30(3):906. doi: 10.1038/s41591-023-02775-w. PMID: 37845511; PMCID: PMC10667090.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2023** Rahul Seth et al., Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *JCO* 41, 4794-4820(2023). DOI:10.1200/JCO.23.01136
- ESMO 2019** Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1884-1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma: Cutaneous Version 2.2024 — April 3, 2024
- NICE 2022** Melanoma: assessment and management, NICE guideline, Published: 29 July 2015 Last updated: 27 July 2022
- PTOK 2022** Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K. et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/2021.0042
- CDA-AMC 2024** Nivolumab, as monotherapy, for the adjuvant treatment of adult patients with Stage IIB or IIC melanoma following complete resection. <https://www.cda-amc.ca/nivolumab-3> (dostęp 13.09.2024)
- HAS 2024** HAS. (2023) HAS Opdivo (nivolumab) - reimbursement opinion. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486116/fr/opdivo-nivolumab-melanome (dostęp 13.09.2024).
- IQWiG 2024** Nivolumab (melanoma, adjuvant, stage IIB or IIC) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-94.html> (dostęp 13.09.2024)
- SMC 2024** Nivolumab concentrate for solution for infusion (Opdivo®). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-resubmission-112016/> (dostęp 13.09.2024)

Pozostałe publikacje

- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (ostatnia aktualizacja: 22.07.2024 r.):
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (dostęp 7.10.2024)
- AWA Ketruda (pembrolizumab)** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” Analiza weryfikacyjna. BIP AOTMiT nr 15/2024 <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8335-15-2024-zlc?highlight=WyJrZXI0cnVkYSJd> (dostęp 8.10.2024)

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza Kliniczna, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. ██████████
██████████ Kraków – kwiecień 2024.
- Zał. 2. Analiza Problemu Decyzyjnego, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. ██████████
██████████ Kraków – kwiecień 2024.
- Zał. 3. Analiza Wpływu Na Budżet, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. ██████████
██████████ Kraków – kwiecień 2024.
- Zał. 4. Analiza Ekonomiczna, NIWOLUMAB (OPDIVO®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB I IIC, Wersja 1.0. ██████████
██████████ Kraków – kwiecień 2024.