



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

OT.423.1.31.2023

Data ukończenia: 14.09.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATS	American Thoracic Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DLCO	zdolność dyfuzyjna tlenku węgla w płucach (ang. diffusion lung capacity for carbon monoxide)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IPF	idiopatyczne włókniejące choroby płuc
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. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (ang. life years)

MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIN	nintedanib
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PF-ILD	śródmiażdżowe choroby płuc o przebiegu postępującym (ang. progressive fibrosing interstitial lung diseases)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RA	reumatoidalne zapalenie stawów (ang. rheumatoid arthritis)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
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. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	opieka standardowa (ang. standard of care)
SSc	twardzina układowa
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
ToT	czas w leczeniu (ang. time on treatment)

UCZ	urzędowa cena zbytu
UIP	zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. usual interstitial pneumonia)
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. 2023 poz. 863 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31

4.3.	Komentarz Agencji	36
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	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	47
5.4.	Komentarz Agencji	47
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
13.	Źródła.....	64
14.	Załączniki.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

05.07.2023 r.
PLR.4500.594.2023.13.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 08027950800476;
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „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:

- Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 08027950800476 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Blanchardstown Corporate Park 2
Plaza 254 Dublin
Irlandia

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.07.2023 r. znak PLR.4500.594.2023.13.EBI (data wpływu do AOTMiT 05.07.2023 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 863 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 08027950800476;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2.08.2023 r., znak OT.423.1.31.2023.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.08.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza problemu decyzyjnego [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza efektywności klinicznej, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza ekonomiczna, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdualag (niwolumab+relatlimab) w ramach programu lekowego: B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.31.2023.3.KP.

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"> Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiole. 20 ml, GTIN: 08027950800476
Kod ATC	L01XY03 niwolumab + relatlimab
Substancja czynna	niwolumab + relatlimab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego
Droga podania	dożylnie
Dawkowanie wg ChPL	<p>Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Dawkę tę ustalono dla młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Opdualag należy kontynuować tak długo, jak długo występują korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie jest już tolerowane przez pacjenta. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Opdualag jest produktem złożonym (ang. fixed-dose combination, FDC), składającym się z niwolumabu, inhibitora programowanej śmierci-1 (anty-PD-1) i relatlimabu, inhibitora genu aktywacji limfocytów-3 (anty-LAG-3).</p> <p>Wiązanie ligandów PD-1, PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T, hamuje proliferację limfocytów T i produkcję cytokin. W niektórych nowotworach dochodzi do zwiększenia stężenia ligandów PD-1, a sygnalizacja za pośrednictwem tego szlaku może przyczynić się do zahamowania aktywnego nadzoru immunologicznego limfocytów T nad nowotworami. Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1, blokuje interakcje z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 oraz zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej, w tym odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej, za pośrednictwem szlaku PD-1. W mysich syngenicznych modelach nowotworów zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Relatlimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem LAG-3, blokuje jego interakcję z ligandami, w tym z MHC II, i zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3. Antagonizm tego szlaku sprzyja proliferacji limfocytów T i wydzielaniu cytokin.</p> <p>Skojarzenie niwolumabu (anty-PD-1) i relatlimabu (anty-LAG-3) powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno. W mysich syngenicznych modelach nowotworów blokada LAG-3 potęguje przeciwnowotworowe działanie blokady PD-1, hamując wzrost guza i sprzyjając jego regresji.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>1)</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>7)</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted text]</p>

	[Redacted]
Monitorowanie skuteczności leczenia	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

Źródło: ChPL Opdualag, proponowany PL

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2022 Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Opdualag jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Opdualag

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdualag nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fioł. 20 ml, GTIN: 08027950800476 - [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej oraz nowego programu lekowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii NIWO+REL, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianych produktów leczniczych do już istniejących grup limitowych.

Proponowana cena i [REDACTED]

Zdaniem analityków Agencji [REDACTED].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

Klasyfikacja

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

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:

- 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 – również w tym stopniu czerniak występuje tylko miejscowo. Stopień jest podzielony na 3 podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej;
- Stopień III – w tym stadium występują już przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Istotne jest określenie ich liczby oraz rodzaju nacieku. Mogą występować tak zwane mikroprzerzuty, czyli stwierdzane pod mikroskopem naciekanie węzła odbierającego chłonkę bezpośrednio z danego regionu, lub mogą być zajęte całe węzły, co stwierdza się w badaniu klinicznym;
- Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.

Źródło: OT.4311.10.2019

Etiologia i patogeneza

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

Do czynników ryzyka zachorowania na czerniaka należą:

1. Obciążenie rodzinne – zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory krewny 1. stopnia) do 70 razy (≥ 3 krewnych); wyróżnia się rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (familial atypical mole and melanoma syndrome FAM-M), w którym ryzyko zachorowania wynosi blisko 100%;
2. Zachorowania w przeszłości: a) czerniak (8-krotny wzrost ryzyka); b) inny nowotwór złośliwy skóry (3-krotny wzrost ryzyka);
3. Znamiona melanocytowe: liczne (przy >100 znamionach 11-krotne zwiększenie ryzyka), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11-krotnie zwiększenie ryzyka);
4. Skóra pergaminowa (łac. xeroderma pigmentosum);
5. Jasna karnacja, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3 krotne zwiększenie ryzyka);
6. Okresowa intensywna ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solaria);
7. Skłonność do oparzeń słonecznych;
8. Ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3-krotne zwiększenie ryzyka po $5\geq$ epizodach oparzeń);
9. Immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3-krotnie).

Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2020 r. odnotowano 3270 nowych przypadków zachorowań. Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. Wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980- 2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet. W podręczniku Szczelik 2021 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Rokowanie

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

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

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowiu.

W zawartej w raporcie Mekinist-Tafinlar 2019 opinii, prof. Rutkowski ocenił, iż przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Prof. Nasierowska-Guttmejer, w swojej opinii z ww. raportu, podała, iż w stadium uogólnienia choroby (5% chorych) wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą 20-30%.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczba unikalnych osób, dla których refundowany był w programie lekowym B.59, B.48, B.72 (dane NFZ do 2022 r.)

ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021	2022
C91.1	792	903	1019	1220	1448	1467

Dostępne metody 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)

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie z nadesłaną Agencji opinią eksperta

Wskazanie	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. Jan Styczyński Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej				
Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem w wieku ≥ 12 lat	W populacji pediatrycznej w wieku 12-18 lat: 5-10 rocznie	W populacji pediatrycznej w wieku 12-18 lat: 5-10 rocznie	Okolo połowy (50%)	Szacunki własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>;
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>;
- <https://www.tripdatabase.com>;
- <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- <http://www.thoracic.org/statements/>;

- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>;
- http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1;
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <https://www.annalsofoncology.org/>
- <https://www.esmo.org/>
- <https://link.springer.com/>
- <https://www.nccn.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 21.08.2023 r. Przedstawienie wytycznych klinicznych ograniczono do najnowszych wytycznych klinicznych polskich, europejskich oraz międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu czerniaka stopnia III nieresekcyjnego lub IV

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2021 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie uzupełniające</u> Leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym jest obecnie postępowaniem standardowym. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu czerniaków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon alfa-2b – stosowanie powinno być zindywidualizowane dla każdego pacjenta, ze względu na toksyczność interferonu (grupa pośrednia i wysokiego ryzyka czerniaków, II 2B). Korzyści z leczenia uzupełniającego IFN alfa-2b odnieść mogą chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym, ale nie z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych) (I, 2B). • ipilimumab – wykazano istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii (II, 2B) w grupie pacjentów po limfadenektomii. • niwolumab – u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazano po roku obserwacji 10% poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu, przy mniejszej toksyczności (I, 1), • pembrolizumab – wykazano, że stosowanie pembrolizumabu wpływa na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (HR dla RFS 0,57) oraz DMFS przy zastosowaniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem przez rok w porównaniu z placebo w grupie chorych na resekcyjny stopień III o większym ryzyku (IIIA o wie kości m kroprzerzutu > 1 mm, IIIB i IIIC) (I, 1). Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC poprawia istotnie RFS i jest zarejestrowany obecnie w tym wskazaniu, ale nie refundowany w Polsce (II, 2A). <p><u>Leczenie chorych w stadium uogólnienia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia – dakarbazyna to na dzień aktualizacji niniejszych wytycznych jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (obiektywna odpowiedź – 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi – 4 miesiące). Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia. Badania z losowym doбором chorych nie potwierdziły większej skuteczności wielolekowych schematów z udziałem dakarbazyny w skojarzeniu z cisplatiną, alkaloidami barwinka (np. winblastyna) i pochodnymi nitrozomocznika (np. karmustyna) oraz tamoksyfenem. • ipilimumab – stosowanie ipilimumabu wskazuje na (w porównaniu do peptydowej szczepionki gp100 w drugiej linii) na istotne statystycznie zwiększenie mediany przeżycia całkowitego o ok 3,5 miesiące, bez istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji. Na dzień aktualizacji niniejszych wytycznych klinicznych nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Zalecany schemat dawkowania w monoterapii to 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem stosuje się 4 dawki (I, 1). Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z reakcjami autoimmunologicznymi (działania niepożądane w stopniach III–IV występują u ok. 20–25% chorych). Ipilimumab w monoterapii nie stanowi podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-CTLA-4 (I, 1);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • niwolumab i pembrolizumab – stosowanie blokad punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1 (również w skojarzeniu z anti-CTLA-4) wykazało długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%. Opierając się na dostępnych danych literaturowych można obecnie rozważyć przerwanie immunoterapii przeciwciałami anti-PD1 u chorych, u których utrzymuje się obiektywna odpowiedź (CR, PR)/korzyść kliniczna (II, 2B); • terapia skojarzona NIWO+IPI – wyniki badania klinicznego, w którym porównano skuteczność niwolumabu w monoterapii, ipilimumabu w monoterapii oraz połączenia obu leków, wskazują, że niwolumab okazał się bardziej skuteczny niż ipilimumab (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła odpowiednio 6,9 wobec 2,9 miesiąca), jednak najskuteczniejsza (przy porównaniu z ipilimumabem) okazała się kombinacja tych leków (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby 11,5 miesiąca) (I, 1). Wyniki leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem były lepsze przy obecności mutacji BRAF. Skojarzona immunoterapia, a nie monoterapia anti- PD1 może być preferowaną opcją u chorych będących w dobrym stanie sprawności z gorszymi czynnikami rokowniczymi (w tym z mutacją BRAF, dużą aktywnością LDH, czerniakami wywodzącymi się z błon śluzowych i bezobjawowymi przerzutami do mózgu) (II, 2A). • inhibitory BRAF/MEK – wemurafenib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF (oznaczanie tej mutacji jest możliwe w polskich ośrodkach za pomocą zwalidowanego testu) (I, A). Wemurafenib charakteryzuje się istotną toksycznością skórą (nadwrażliwość na promieniowanie UV), hepatotoksycznością typową dla inhibitorów kinaz oraz prowadzi do powstawania wtórnych nowotworów (rak lub rógowak kolczystokomórkowy skóry u niemal 20% leczonych). W badaniu III fazy potwierdzono również skuteczność inhibitora MEK (iMEK) — trametynybu — w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF (I, 2B). • inhibitory kinazy KIT – w rzadkich przypadkach chorych na czerniaki z mutacją KIT obserwowano aktywność inhibitorów kinaz KIT.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023</p>	<p><u>Czerniak skóry stadium III nieoperacyjny lub stadium IV :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ NIWO + IPI (kategoria 1) ○ NIWO + REL (kategoria 1), ○ pembrolizumab (kategoria 1), ○ niwolumab (kategoria 1), ○ kombinowana terapia celowana, jeśli BRAF+ - dabrafenib/ trametinib (1), wemurafenib/kobimetynib (1), enkorafenib/binimetynib (1), ○ pembrolizumab + niskie dawki ipilimumab (2B) • wstrzyknięcie do ogniskowe - T-VEC (Talimogene laherparepvec – kategoria 1) lub interleukina 2 (2B),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowo imikwimod na powierzchowne zmiany skórne (kategoria 2B), • radioterapia (2B), • ograniczone wycięcie; • miejscowa terapia ablacyjna (2B), • wlew izolowanej kończyny (ILI/ILP) z melfalanem
<p>European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma 2022 (Europa)</p>	<p>U chorych w IV stopniu zaawansowania immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych powinna być zaproponowana jako pierwsza linia, niezależnie od statusu BRAF. Opcje obejmują monoterapię anti-PD-1 i kombinację anti-PD-1 z anti-CTLA-4 (w różnych dawkach i schematach). Oznaczanie ekspresji PD-L1 nie powinno być obowiązkowe i nie powinno być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w przypadku czerniaka w IV stopniu zaawansowania.</p> <p>Siła rekomendacji A, Siła dowodów 1a, konsensus: 100%</p> <p>U pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium IIIB/C-IVa można zalecić terapię T-VEC.</p> <p>Siła rekomendacji B, Siła dowodów 1b, konsensus: 85%</p> <p>W szczególnych przypadkach (zły stan sprawności, wysoki poziom LDH, duża masa guza, agresywny przebieg choroby, objawowe przerzuty do mózgu oraz preferencje chorego) u pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania i mutacją BRAF-V600 E/K, leczenie pierwszego rzutu inhibitorami BRAF/MEK powinno być oferowane jako alternatywa dla immunoterapii</p> <p>Siła rekomendacji B, Siła dowodów 1b, konsensus: 100%</p> <p>U pacjentów z opornością na immunoterapię i nosicielami mutacji BRAF-V600 E/K w drugiej linii proponuje się inhibitory BRAF/MEK.</p> <p>Siła rekomendacji A, Siła dowodów 1b, konsensus: 100%</p> <p>Chemioterapię można rozważyć u pacjentów z dobrym stanem tylko w przypadku oporności na immunoterapię i terapię celowane. Alternatywą jest najlepsza opieka paliatywna wspomagająca.</p> <p>Konsensus: 100%</p>
<p>ASCO 2020 (USA)</p>	<p><u>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry</u></p> <p>U pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym czerniakiem skóry typu dzikiego BRAF należy zaproponować następujące opcje leczenia (kolejność przypadkowa): ipilimumab plus niwolumab, a następnie niwolumab LUB niwolumab LUB pembrolizumab.</p> <p>(oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna).</p> <p>U pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym czerniakiem skóry z mutacją BRAF (V600) należy zaproponować następujące opcje leczenia (w przypadkowej kolejności): ipilimumab plus niwolumab, a następnie niwolumab LUB niwolumab LUB pembrolizumab LUB dabrafenib plus trametynib LUB enkorafenib plus binimetynib LUB wemurafenib plus kobimetynib.</p> <p>(oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna).</p> <p>Po progresji leczenia anti-PD1 pacjentom z nieoperacyjnym/przerzutowym czerniakiem skóry BRAF typu dzikiego można zaproponować ipilimumab lub schematy zawierające ipilimumab. Terapię talimoginem laherparepew (T-VEC) można zaproponować pacjentom ze zmianami, pozwalającymi na wykonanie wstrzyknięcia.</p> <p>(nieformalny konsensus; jakość dowodów: brak dowodów; siła zalecenia: słaba).</p> <p>Po progresji pierwszego rzutu terapii anti-PD1, pacjentom z nieoperacyjnym/przerzutowym czerniakiem skóry z mutacją BRAF (V600) można zaproponować skojarzoną terapię inhibitorami BRAF/MEK. Podobnie osobom, u których wystąpiła progresja choroby po skojarzonej terapii inhibitorami BRAF/MEK, można zaproponować terapię anti-PD1. W obu przypadkach zamiast tego można zaproponować schematy zawierające ipilimumab lub ipilimumab w monoterapii</p> <p>(nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła zalecenia: słaba).</p> <p>W przypadku pacjentów z nieoperacyjnymi zmianami (skórnymi/podskórnymi/węzłowymi), którzy nie kwalifikują się lub nie chcą zalecanego leczenia systemowego, T-VEC może być zaproponowana jako terapia podstawowa</p> <p>(oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; Siła rekomendacji: słaba).</p>

Wnioskowana terapia zalecana jest wyłącznie w wytycznych NCCN 2023. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że lek został zarejestrowany w Europie we wrześniu 2022 roku.

Wśród wymienianych terapii zalecanych w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka III stopnia lub stopnia IV zalicza się: w przypadku chorych bez mutacji BRAF – terapie skojarzone ipilimumabu z niwolumabem, monoterapię niwolumabem, monoterapię pembrolizumabem, natomiast w przypadku obecności mutacji BRAF zaleca się dodatkowo terapie skojarzone dabrafenibem z trametynibem, enkorafenibem z binimetynibem lub wemurafenibem z kobimetynibem (PTOK 2021, Europa 2022, NCCN 2023, ASCO 2020). Dodatkowo wśród terapii wymienia się terapię T-VEC (immunoterapia wirusem onkolitycznym), miejscowo zastosowany imikwimod na powierzchowne zmiany skórne, a także interleukiny 2. W NCCN 2023 wnioskowany lek jest wymieniany jako terapia preferowana w omawianym problemie zdrowotnym.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Jakie technologie lekowe są aktualnie refundowane w leczeniu pacjentów w wieku 12-18 lat z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem? Jakie technologie lekowe są stosowane w tej grupie pacjentów	Refundowane: interferon, dakarbazyna. W ramach RDTL: nivolumab lub ipilimumab lub pembrolizumab. Od około 5 lat najważniejszą opcją terapeutyczną dla dzieci w wieku 12-18 lat w Polsce są inhibitory punktu kontroli (głównie nivolumab).
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Wg rekomendacji dla pacjentów dorosłych, najlepszą opcją terapeutyczną obecnie są inhibitory punktów kontroli, głównie nivolumab w skojarzeniu z innymi inhibitorami. Ośrodki pediatryczne podejmują leczenie swoich pacjentów wg tych samych zasad
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Wprowadzenie refundacji na leczenie inhibitorami punktów kontroli.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Ryzyko występowania objawów niepożądanych o charakterze immunologicznym.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z postacią rozsianą, nieoperacyjną, a także ze wznową.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Skorzystają wszyscy pacjenci, którzy wymagają leczenia farmakologicznego.
Inne	Popieram plan wprowadzenia refundacji tego leku dla pacjentów >12 rż. W Polsce leczono z powodu czerniaka również dzieci w wieku

Tabela 8. Technologie opcjonalne wskazane przez eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej					
interferon	kazuistyka	0%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	niska skuteczność
dakarbazyna	kazuistyka	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	niska skuteczność
niwolumab	większość	wszyscy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	PMID: 33288608 PMID: 31262925

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 72) dla populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych obecnie finansowane są leki refundowane w ramach programu lekowego B.59, tj. niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, pembrolizumab w monoterapii, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem, enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem oraz dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.

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
niwolumab w monoterapii	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia czerniaka stosuje się immunoterapię pembrolizumabem w monoterapii lub niwolumabem w monoterapii a bo w skojarzeniu z ipilimumabem. Z kolei u chorych z obecną mutacją BRAF V600 można zastosować również terapię celowaną inh bitorami BRAF/MEK (wemurafenib i kobimetyn b, dabrafen b i trametyn b, enkorafenib i binimetynib). Wszystkie powyższe opcje terapeutyczne są refundowane w warunkach polskich w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, w ramach programu lekowego B.59.	Wybór komparatora zasadny
pembrolizumab w monoterapii		
niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	(...) Na podstawie danych z aktualnej praktyki klinicznej wiadomo, że tylko około 25% pacjentów z mutacją BRAF V600 otrzymuje w 1 linii terapię celowaną i można przyjąć, że grupę tę w zdecydowanej większości stanowią pacjenci, u których immunoterapia ze względu na profil toksyczności nie jest terapią optymalną. Wobec powyższego, w tej grupie chorych schemat złożony z niwolumabu i relatlimabu nie będzie stanowić alternatywy, gdyż pod względem profilu bezpieczeństwa jest opcją mniej korzystną niż monoimmunoterapia.	

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

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1).

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Upřednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$) W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji z wnioskowanego programu lekowego, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do tej populacji.	Badania, w których uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, badania, do których włączano pacjentów w kolejnych liniach leczenia systemowego.	Kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z treścią wniosku i załączonym zapisem programu lekowego.
Interwencja	Niwolumab i relatlimab (NIV + REL) zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag
Komparatory	Niwolumab w monoterapii (NIV), pembrolizumab w monoterapii (PEMBR), niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI), dowolny komparator lub brak komparatora w badaniach efektywności rzeczywistej	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	brak uwag
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	brak uwag
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne	Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	brak uwag
Inne kryteria	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 zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz danych (MEDLINE, EMBASE oraz w CENTRAL) oraz rejestrów badań klinicznych. Jako ostatnią datę wyszukiwania podano 13.04.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Ostateczną decyzję o włączeniu badań do analizy uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka.

Analogicznie przeprowadzono również wyszukiwanie dla porównania pośredniego.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via Pubmed) Embase (via Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane) z zastosowaniem haseł dotyczących poszczególnych subpopulacji chorych oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.07.2023 r.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją RELATIVITY-047 oceniające skuteczność leczenia NIWO+REL w porównaniu do niwolumabu w monoterapii u pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych.

. Dodatkowo opisano 2 opracowania wtórne, w których pacjentów leczono niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną wnioskowanego leku z pembrolizumabem w monoterapii oraz w porównaniu do terapii skojarzonej NIWO+IPI.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RELATIVITY-047 (Long 2023, Tawbi 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne II-III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).</p> <p>Hipoteza <i>superiority</i></p> <p>W ramach badania przeprowadzono 2 analizy:</p> <p>1. analiza (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 13,2 mies. (zakres: 1,3–33,1; cut-off: 9 marca 2021 roku),</p> <p>2. analiza (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła: 19,27 mies. (zakres: 8,7–bd; cut-off: 28 października 2021 roku)</p> <p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych w procesie randomizacji 1:1 do następujących ramion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIWO+REL – 160 mg REL + 480 mg NIV, pojedynczy wlew dożylny trwający 60 min, co 4 tyg. • NIWO – 480 mg NIV, pojedynczy wlew dożylny trwający 60 min, co 4 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 12 lat; • Zgoda na udział w badaniu; • Stan sprawności ECOG 0-1, a w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat wynik $\geq 80\%$ w skali Lansky'egoa ; • Histologicznie potwierdzony zaawansowany nieoperacyjny (III) lub przerzutowy (IV) czerniak skóry/błon śluzowych; • Brak wcześniejszej przeciwnowotworowej terapii systemowej z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (dopuszczano wcześniejszą terapię (neo)adiuwantową, o ile wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły lub są ustabilizowane: inhibitorami PD-1 lub CTLA-4 z przerwą ≥ 6 miesięcy pomiędzy ostatnią dawką a nawrotem; interferonem z ostatnią dawką ≥ 6 tygodni przed randomizacją do badania; schematami zawierającymi inhibitory BRAF lub MEK z przerwą ≥ 6 miesięcy pomiędzy ostatnią dawką a nawrotem); • Mierzalna choroba potwierdzona tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.; • Pobranie tkanki nowotworowej lub dostępność archiwalnej próbki pobranej w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, w celu wykonania badań oceniających ekspresję PD-L1 oraz LAG-3; • Znany status mutacji BRAF V600 lub zgoda na wykonanie badania; • Zakończenie radioterapii ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego; • Zgoda na stosowanie antykoncepcji przez kobiety (okres trwania terapii oraz 24 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki) oraz mężczyzn (okres trwania terapii oraz 33 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży i karmiące piersią; • Obecność aktywnych przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z przerzutami pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz potwierdzonym brakiem progresji w obrazowaniu rezonansem magnetycznym trwającym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem leków i brakiem podawania immunosupresyjnych dawek kortykosterydów, tj. >10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów w ciągu co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia); • Czerniak błony naczyniowej; 	<p><u>I-rzędowy:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji wg kryteriów RECIST 1.1.)</p> <p><u>II-rzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite; • Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza i niezależnej, zaślepionej komisji, • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza, • Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2), • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas jej trwania (DOR), • Czas wolny od terapii (TFI) i przeżycie wolne od terapii (TFS), • Jakość życia, • Bezpieczeństwo terapii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (dopuszczalne choroby: cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy wymagająca terapii hormonalnej, zaburzenia skóry nie wymagające leczenia systemowego); • Choroby wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (>10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) lub innej terapii immunosupresyjnej w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu; • Zapalenie mięśnia sercowego w wywiadzie; • Inne ciężkie lub niekontrolowane schorzenia, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, wpływać na zdolność do przestrzegania protokołu lub zaburzać wyniki badania; • Inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; • Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów anty-PD-1 (z wyjątkiem terapii (neo)adiuwantowej), anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 (z wyjątkiem terapii (neo)adiuwantowej) lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych (z wyjątkiem terapii (neo)adiuwantowej); • Wcześniejsza terapia REL lub innym lekiem ukierunkowanym na LAG-3; • Wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu, związanej z immunoterapią; • Stosowanie preparatów ziołowych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją/rozpoczęciem leczenia; • Szczepienie szczepionką żywą lub atenuowaną w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia; • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (szczegółowe informacje dostępne są w protokole do badania); • Pozytywny wyn k HBV, HCV, HIV; • Alergia lub nadwrażliwość na składniki terapii <p><u>Liczba pacjentów niezależnie od PD-L1:</u> Grupa NIWO+REL: 355 Grupa NIWO: 359 <u>Populacja PD-L1 <1%</u> Grupa NIWO+REL::209 Grupa NIWO: 212;</p>	

Szczegółowy opis uwzględnionych w analizie badań (wraz z opisami badań włączonych do przedstawionej w niniejszej AWA metaanalizie sieciowej) znajduje się w Aneksie B. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badania RELATIVITY-047 została oceniona przez wnioskodawcę przy pomocy narzędzi RoB2 (The Cochrane Collaboration's). Dla każdej z domen ryzyko błędu oceniono jako niskie. Szczegółowa ocena przedstawiona została w poniższych tabelach.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania RELATIVITY-047 według Risk of Bias–2

Domena	Ryzyko błędu
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu systematycznego	Niskie

Zgodnie z oceną wg narzędzia Cochrane Collaboration projekt oraz przeprowadzenie badania RELATIVITY-047 wiąże się z niskim ryzykiem błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaślepienia).

W ocenie Analityków Agencji przedstawione oceny ryzyka błędu systematycznego w analizie wnioskodawcy są właściwe.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie RELATIVITY-047 przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jednak zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem tego parametru (PD-L1 <1% vs ≥1%) i raportowano wyniki dla podgrupy PD-L1 <1%;
- Brak dostępnych danych dotyczących terapii NIV + REL w populacji młodzieży (12–18 lat), aczkolwiek kryteria włączenia do badania RELATIVITY-047 dopuszczały udział pacjentów w wieku ≥12 lat, jednak ostatecznie do badania nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że wśród dzieci i młodzieży czerniak występuje bardzo rzadko. (...);
- Dostępne dane dla OS są niedojrzałe, dlatego należy interpretować je z ostrożnością, zgodnie z komentarzem EMA, mając na uwadze, że w całym badaniu RELATIVITY-047 (tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1) nie osiągnięto poziomu 50% zgonów (39% w ramieniu NIV + REL, 45% w ramieniu NIV). Wartość ta została wybrana przez EMA, a nie wynikała z protokołu do badania. Warto również wspomnieć, że w momencie rejestracji przez EMA monoimmunoterapii PEMBR, a także terapii skojarzonej NIV + IPI przewaga odpowiednio względem IPI i NIV dotyczyła PFS, podczas gdy różnice w zakresie OS były nieistotne statystycznie;”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej terapii NIV + REL(...).
- Brak porównania bezpośredniego NIV + REL z PEMBR i NIV + IPI i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich ze wszystkimi tego konsekwencjami. Porównania z ww. komparatorami oparto o wyniki wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych W ramach

[redacted], przedstawiono także porównanie pośrednie o charakterze jakościowym (zestawienia tabelaryczne). We wcześniejszych ocenach terapii stosowanych w leczeniu czerniaka tego rodzaju porównania pośrednie były uznawane za akceptowalne;”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie RELATIVITY-047 – porównanie bezpośrednie NIWO+REL vs. NIWO

Wyniki przedstawione poniżej obejmują wyłącznie subpopulację z ekspresją PD-L1 <1%, chyba że wskazano inaczej.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Tabela 13 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji dla porównania NIWO+REL vs NIWO w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%

Mediana okresu obserwacji	NIWO + REL		NIWO		NIWO + REL v. NIWO	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
13,2 mies.	209	6,37 [4,60; 11,83]	212	2,92 mies. [2,79; 4,50]	0,66 [0,51; 0,84]	bd
19,27 mies.*	209	6,67 [4,67; 11,99]	212	2,96 mies. [2,79; 4,50]	0,68 [0,53; 0,86]	bd

*Wyniki dla mediany okresu obserwacji równej 19,3 miesiący różnią się w publikacji pełnotekstowej Long 2023. Wyniki te zostały opisane poniżej.

Stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do stosowania niwolumabu w monoterapii o ponad 3 miesiące, jednocześnie redukując ryzyko progresji o 32-34%.

W publikacji pełnotekstowej Long 2023 wyniki dotyczące skuteczności klinicznej NIWO+REL różnią się od tych przedstawionych przez wnioskodawcę. Dla mediany okresu obserwacji równej 19,3 miesiąca mediana PFS wyniosła 10,2 miesiąca (204 zdarzenia, 95% CI: 6,5-14,8) w grupie NIWO+REL, natomiast w grupie NIWO mediana PFS wyniosła 4,6 miesiąca (233 zdarzenia, 95% CI: 3,5-6,4) – HR wyniósł 0,78 (95% CI: 0,64-0,94). Częstość PFS w 12-stym miesiącu wynosiła 48% w grupie NIWO+REL oraz 36,9% w grupie NIWO. W 24. miesiącu wyniosła 38,5% oraz 29% odpowiednio.

Przeżycie całkowite

Wyniki w badaniu RELATIVITY-047 uważa się za niedojrzałe, ze względu na nieosiągnięcie poziomu 50% zgonów dla mediany okresu obserwacji 19,27 miesiący.

Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + REL vs NIWO w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%

Mediana okresu obserwacji	NIWO + REL		NIWO		NIWO + REL v. NIWO	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
19,27 mies.*	209	NR [27,43; nr]	212	27,04 mies. [17,12; NR]	0,78 [0,59; 1,04]	bd

*Wyniki dla mediany okresu obserwacji równej 19,3 miesiący różnią się w publikacji pełnotekstowej Long 2023. Wyniki te zostały opisane poniżej.

Dla mediany okresu obserwacji równej 19,27 miesiąca nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego między badanymi grupami.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Long 2023 mediana OS nie została osiągnięta dla grupy NIWO+REL – stwierdzono 137 zgonów (95% CI: 34,1 miesiący-nie osiągnięto górnej granicy). W grupie NIWO mediana OS wyniosła 34,1 miesiąca – 160 zdarzeń (95% CI: 25,2 miesiąca – nie osiągnięto górnej granicy). HR dla OS między grupami nie był IS, wyniósł 0,80 (95% CI: 0,64-1,01, P=0,059). Przeżycie w 12. miesiącu wnosilo 77% w grupie NIWO+REL oraz 71,6% w grupie NIWO. W 24. miesiącu 63,7% i 58,3% odpowiednio. W 36. miesiącu 55,8% i 48,8% odpowiednio.

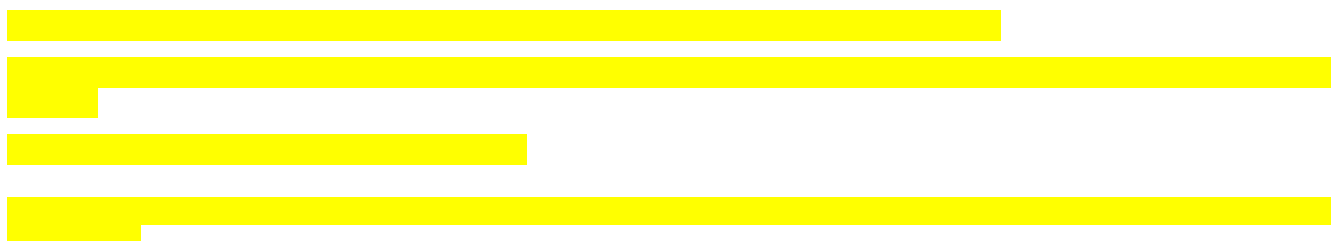
Odpowiedź na leczenie

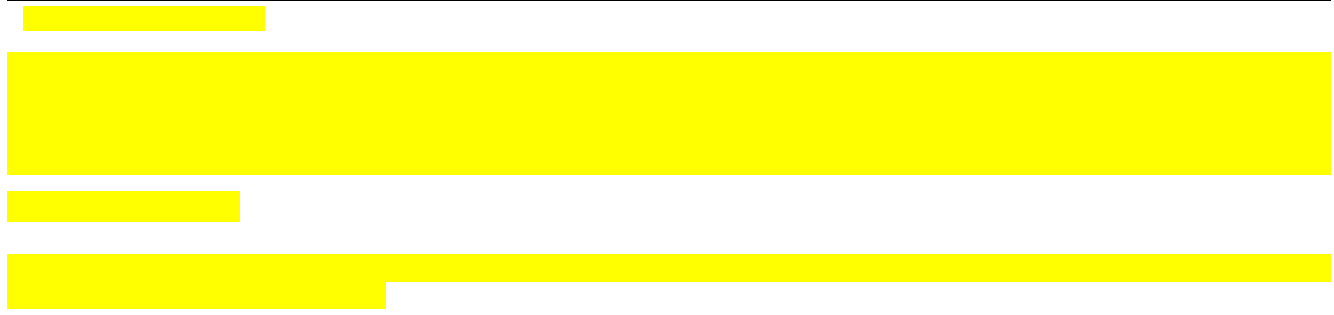
Tabela 15. Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji dla porównania NIWO + REL vs NIWO w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1%

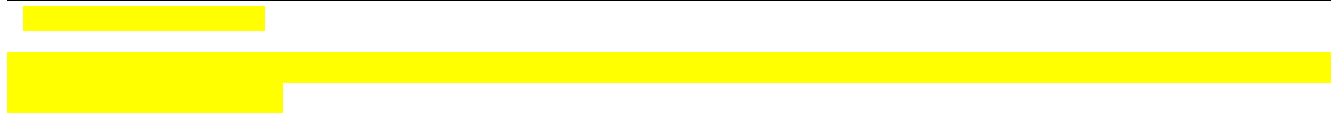
Mediana okresu obserwacji	NIWO + REL	NIWO	NIWO + REL vs. NIWO	
	n/N	n/N	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
19,27 mies.	76/209 (36%)	51/202 (24%)	1,51 [1,12; 2,04]	9 [5; 28]

Stosowanie terapii NIWO + REL w porównaniu do NIWO w monoterapii wiązało się z istotną statystycznie większą o ponad 50% szansą na ogólną odpowiedź na leczenie (RR=1,51 [1,12; 2,04]).

W publikacji pełnotekstowej Long 2023 stwierdzono, iż ogólna odpowiedź na leczenie w grupie NIWO+REL wyniosła 43,1% (95% CI: 37,9-48,4), w grupie NIWO wyniosła 32,6% (95% CI: 27,8-37,7). OR między grupami wyniósł 1,6 (95% CI: 1,2-2,2). Całkowita i częściowa odpowiedź w grupie NIWO+REL była równa 16,3% i 26,8% odpowiednio. W grupie NIWO 14,2% i 18,4% odpowiednio.







4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie RELATIVITY-047 – porównanie bezpośrednie NIWO+REL vs. NIWO

Zaprzestanie terapii

Dla punktu końcowego częstość zaprzestania terapii w ocenianych ramionach badania nie przeprowadzono osobnej analizy dla populacji z PD L1 <1%. Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji niezależnie od poziomu ekspresji. Poniżej przedstawiono powody zaprzestania terapii ogółem oraz te, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę.

Tabela 19. Zaprzestanie terapii dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji ogólnej

Przyczyna zaprzestania terapii	NIWO + REL	NIWO	NIWO+REL vs. NIWO	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	237/355 (66%)	233/359 (67%)	1,03 [0,93; 1,14]	0,02 [-0,05; 0,09]
Progresja choroby	129/355 (36%)	165/359 (46%)	0,79 [0,66]	NNT = 11 [6;45]
AE związane z badanym lekiem	63/355 (18%)	32/359 (9%)	1,99 [1,34; 2,97]	NNH = 11 [7; 25]

Nie stwierdzono różnicy w częstości zaprzestania terapii z dowolnej przyczyny między badanymi grupami pacjentów. IS różnice stwierdzono w zaprzestaniu terapii z powodu progresji choroby oraz powodu zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

Zdarzenia niepożądane

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa z analizy post-hoc badania RELATIVITY-047, reprezentujące częstość występowania działań niepożądanych w populacji z ekspresją PD-L1 <1%.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania NIV + REL vs NIV w terapii czerniaka w populacji PD-L1 <1% - analiza post hoc

Punkt końcowy		NIWO + REL	NIWO	NIWO+REL vs. NIWO	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	n/N (%)
AE	Niezależnie od stopnia	204/209 (98%)	201/212 (95%)	1,03 [0,99; 1,07]	0,03 [-0,01; 0,06]
	Stopnia 3.-4.	89/209 (43%)	76/212 (36%)	1,19 [0,94; 1,51]	007 [-0,03; 0,016]
TRAE	Niezależnie od stopnia	165 /209 (79%)	142/212 (67%)	1,18 [1,05; 1,33]	NNH = 8 [4; 28]
	Stopnia 3.-4.	36/209 (17%)	19/212 (9%)	1,92 [1,14; 3,24]	NNH = 12 [6; 53]
	Niezależnie od stopnia	39/209 (19%)	17/212 (8%)	2,33 [1,36; 3,98]	NNH = 9 [5; 23]

AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Stopnia 3.-4.	25/209 (12%)	9/212 (4%)	2,82 [1,35; 5,89]	NNH =12 [7; 39]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	Niezależnie od stopnia	28/209 (13%)	8/212 (4%)	3,55 [1,66; 7,61]	NNH = 10 [6; 23]
	Stopnia 3.-4.	16/209 (8%)	3/212 (1%)	5,41 [1,60; 18,29]	NNH = 16 [9; 43]
SAE	Niezależnie od stopnia	76/209 (36%)	65/212 (31%)	1,19 [0,90; 1,55]	0,06 [-0,03; 0,15]
	Stopnia 3.-4.	56/209 (27%)	49/212 (23%)	1,16 [0,83; 1,62]	0,04 [-0,05; 0,12]
SAE uznane za związane z leczeniem (drug-related)	Niezależnie od stopnia	30/209 (14%)	16/212 (8%)	1,90 [1,07; 3,38]	NNH = 14 [7;114]
	Stopnia 3.-4.	19/209 (9%)	10/212 (5%)	1,93 [0,92; 4,05]	0,04 [-0,005; 0,09]
Zgony		5/209 (2%)	11/212 (5%)	0,46 [0,16; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]

IS różnice między leczonymi grupami stwierdzono dla zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia oraz dla poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niezależnie od stopnia.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji ogólnej przedstawiono w rozdziale 5.1.5 AKL wnioskodawcy.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: niedoczynność tarczycy lub zapalenie tarczycy, wysypka, biegunka lub zapalenie okrężnicy, nadczynność tarczycy, świąd, zmęczenie, wysypka, bóle stawów oraz bielactwo nabyte.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną stosowania NIWO + REL w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Podsumowanie owych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Publikacja	Ossato 2022	Zhao 2022
Cel	Ocena skuteczności terapii inh bitorami punktów kontrolnych w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka	Porównanie pośrednie terapii NIV + REL i NIV + IPI w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka
Populacja docelowa	Pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem w 1. linii leczenia, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	Pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem w 1. linii leczenia, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1
Wyszukiwanie	PubMed (styczeń 2010 – 12 marca 2022), Cochrane, clinicaltrials.gov, FDA, EMA	PubMed, Web of Science, EMBASE (1 stycznia 2015 – 14 stycznia 2022)
Metodyka włączania badań do przeglądu	Badania II lub III fazy	Badania II lub III fazy
Oceniane interwencje	NIV + REL, NIV + IPI, NIV, PEMBR	NIV + REL, NIV + IPI

Liczba odnalezionych badań/ liczba pacjentów	6 RCT / 2499	2 RCT / 1344
Punkty końcowe	PFS	PFS, TRAE
Wnioski	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsze wyniki numeryczne dla PFS odnotowano wśród pacjentów otrzymujących terapię PEMBR + IPI, jednak skojarzenie tych terapii nie zostało zarejestrowane w EMA. Terapia NIV + IPI w dawkowaniu zgodnym z ChPL (NIV 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg) przyczyniła się do nieco lepszych wyników numerycznych PFS w porównaniu z terapią NIV + REL, a HR dla porównania NIV + IPI vs NIV + REL był na granicy istotności statystycznej (HR [95% CI] = 1,18 [0,99; 1,42]) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapie NIV + REL i NIV + IPI charakteryzowały się zbliżoną skutecznością wyrażoną PFS, a obliczony HR dla ich porównania nie był istotny statystycznie (HR = 1,19 [0,96; 1,48]). TRAE stopnia 3–4. wystąpiły u 19% pacjentów otrzymujących NIV + REL i u 55% stosujących NIV + IPI.
AMSTAR 2	krytycznie niska	krytycznie niska

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

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, EMA, FDA oraz MHRA. Najważniejsze informacje odnaleziono w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronach EMA, WHO, MHRA oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących bezpieczeństwa stosowania relatlimabu. Nie odnaleziono również raportów EudraVigilance dotyczących stosowania relatlimabu.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje:

- po zastosowaniu preparatu złożonego NIWO + REL zgłoszono 147 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”
- po zastosowaniu relatlimabu zgłoszono 107 rekordów dotyczących wystąpienia działań niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „infekcje i infestacje”.

ChPL

Do bardzo częstych zdarzeń (występujące u >10% pacjentów) wymienia się: zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, limfocytopenia, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, zaparcie, wysypka, bielactwo, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, hiponatremia, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hiperkaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hiperkaliemia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

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

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Opdualag, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących

leczenie immunosupresyjne można stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek nawracającego ciężkiego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego lub jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadek śmiertelny (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić produkt leczniczy Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha oraz obecność śluzu i (lub) krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić.

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. W przypadku utrzymującej się biegunki lub zapalenia jelita grubego, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku zwiększenia aktywności AspAT lub AIAT ponad 5 razy GGN, niezależnie od wartości wyjściowej, zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ponad 3 razy GGN lub jednoczesnego zwiększenia aktywności AspAT lub AIAT ponad 3 razy GGN i stężenia bilirubiny całkowitej ponad 2 razy GGN, należy trwale odstawić produkt

lecniczy Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia aktywności AspAT/AlAT ponad 3 i do 5 razy GGN lub zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ponad 1,5 razy i do 3 razy GGN należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag. W przypadku utrzymujących się podwyższonych wartości tych wyników laboratoryjnych, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Opdualag i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki) i cukrzycę. Podczas leczenia niwolumabem w monoterapii obserwowano przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej i mogą one potencjalnie wystąpić podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować zmęczenie, ból głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie krwi lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne schorzenia, takie jak przeryty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

Zaburzenia czynności tarczycy

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku zagrażającej życiu (stopień 4.) nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

Niewydolność nadnerczy

Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć kortykosteroidową terapię

zastępczą. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

Zapalenie przysadki

Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku zagrażającego życiu (stopień 4.) zapalenia przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

Cukrzyca

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Opdualag w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale go odstawić. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Podczas leczenia niwolumabem w monoterapii obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym, i mogą one potencjalnie wystąpić podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem. W przypadku podejrzenia wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych SJS lub TEN, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Opdualag u pacjenta potwierdzono SJS lub TEN, zaleca się trwałe przerwanie leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane dotyczące skóry w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny, należy zachować ostrożność w przypadku planowania stosowania produktu leczniczego Opdualag.

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

Podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami kardiologicznymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnej z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po rozpoznaniu zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag lub trwale go odstawić, jak opisano poniżej.

W przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić produkt leczniczy Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 2. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można rozważyć ponowne rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem rzadko zgłaszano następujące istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie

trzustki, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mięśni/rabdomioliza, zapalenie mózgu, niedokrwistość hemolityczna, zespół Vogta-Koyanagego-Harady (VKH).

W przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi produktami rzadko zgłaszano następujące dodatkowe, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: demielinizacja, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), miastenia, zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie żołądka, sarkoidoza, zapalenie dwunastnicy, niedoczynność przytarczyc i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. Na podstawie stopnia nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag oraz zastosować kortykosteroidy. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku jakiegokolwiek nawracającego ciężkiego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego lub jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Inne ważne ostrzeżenia i środki ostrożności, w tym efekty klasy

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii, niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem oraz niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH), przy czym w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem odnotowano zdarzenie śmiertelne. Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem. W razie potwierdzenia HLH należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem i rozpocząć leczenie HLH.

U pacjentów leczonych niwolumabem przed lub po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) zgłaszano przypadki gwałtownie pojawiającej się i ciężkiej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD), w niektórych przypadkach z przebiegiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT, a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i zgonu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i możliwe ryzyko.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew produktu leczniczego Opdualag oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać produkt leczniczy Opdualag pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Pacjenci wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego zaawansowanego czerniaka

Pacjenci z aktywną chorobą pochodzenia autoimmunologicznego, schorzeniami wymagającymi leczenia układowego kortykosteroidami lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi w umiarkowanych lub dużych dawkach, czerniakiem błony naczyniowej oka, aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, a także pacjenci z zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie, podwyższonym stężeniem troponiny >2 razy GGN lub stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 , zostali wykluczeni z głównego badania klinicznego niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Karta pacjenta

Lekarz musi omówić z pacjentem ryzyko stosowania produktu leczniczego Opdualag. Pacjent otrzyma kartę pacjenta i zostanie pouczony o konieczności noszenia jej przy sobie przez cały czas.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na badaniu rejestracyjnym wnioskowanego leku, w którym porównywano stosowanie NIWO + REL z NIWO w monoterapii. [REDACTED]

Wyniki analizy klinicznej wskazują na IS wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów stosujących NIWO+REL porównaniu do NIWO w monoterapii [REDACTED]. Dodatkowo stwierdzono IS częściej występującą ogólną odpowiedź na leczenie NIWO+REL vs. REL. Nie stwierdzono żadnych IS różnic pod względem przeżycia całkowitego.

Największymi ograniczeniami AKL wnioskodawcy było przeprowadzenie badania głównego w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Należy zwrócić uwagę, że zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem tego parametru (PD-L1 <1% vs ≥1%) i raportowano wyniki dla podgrupy PD-L1 <1%. Badanie rejestracyjne było zaprojektowane z założeniem kwalifikacji pacjentów od 12 roku życia. W badaniu nie zakwalifikowano jednak ani jednego pacjenta poniżej 18 roku życia. Pomimo tego faktu EMA postanowiła zarejestrować lek Opdualag w populacji od 12. roku życia).

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 modelami elektronicznymi wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności niwolumabu i relatlimabu (NIWO + REL, produkt leczniczy Opdualag) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Porównywane interwencje

W AE wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono:

- niwolumab w monoterapii (NIWO);
- pembrolizumab w monoterapii (PEMBR);
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO + IPI).

Technika analityczna

Dla porównania z NIWO oraz PEMBR - Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA);

Dla porównania z NIWO + IPI - Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA);

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). W związku z proponowanym sposobem finansowania (program lekowy), jest ona tożsama z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywni horyzont czasowy – 40 lat. Pacjent rozpoczyna leczenie średnio w wieku 62 lat.

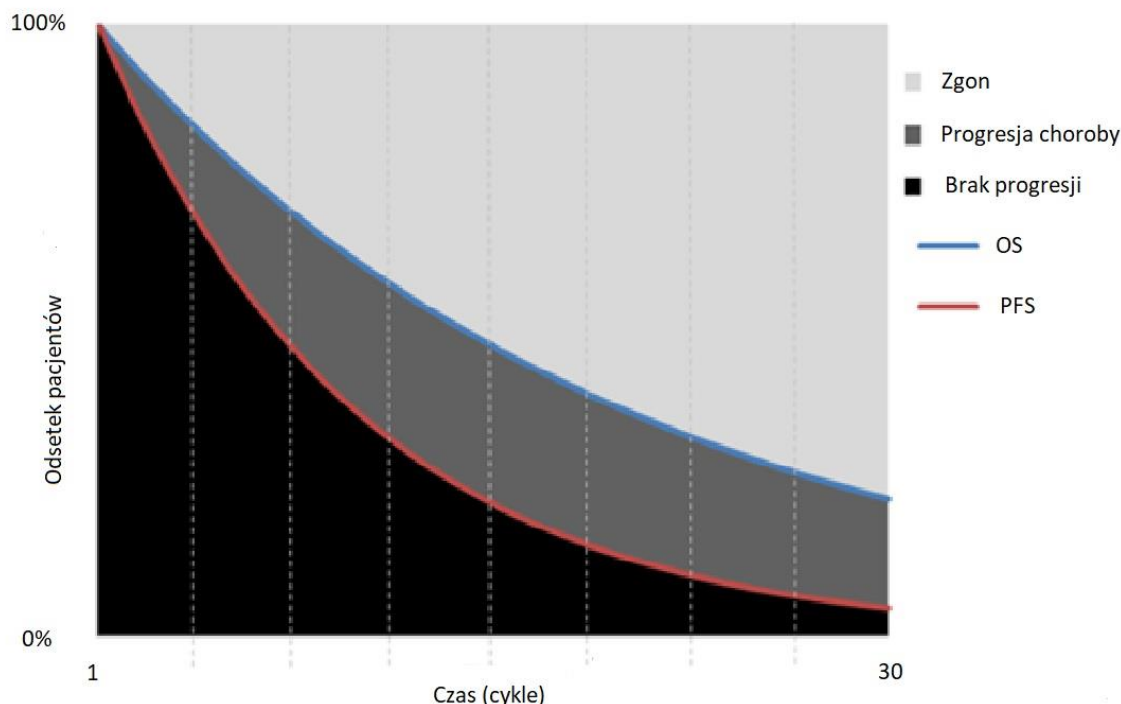
Model analizy

Wnioskodawca w AE wykorzystał model globalny. Został on dostosowany o warunków polskich poprzez modyfikację założeń i ustawienia analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, progu opłacalności), wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienie arkuszy wynikowych (m.in. ceny progowe).

Model został opracowany w Microsoft Excel. Uwzględni on 3 stany pacjenta: brak progresji (PF, ang. *progression-free*), progresja choroby (PD, ang. *progressed disease*) oraz zgon. Model ekonomiczny opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*). Oznacza to, że zajęcie stanu zdrowia obliczono bezpośrednio z obszarów pod krzywą przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*), między krzywymi PFS i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz nad krzywą OS obserwowanych w badaniu RELATIVITY-047 odpowiednio dla PF, PD i zgonu.

W stanie zdrowia PF dostępne dane dotyczące czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time-to-treatment discontinuation*) zostały wykorzystane do określenia czasu trwania leczenia oraz kosztów terapii. Przez pierwsze 28 tygodni horyzontu czasowego w modelu zastosowano jednotygodniowy cykl, a następnie do końca horyzontu czasowego stosowano cykle 4-tygodniowe.

Na poniższym rysunku przedstawiono wizualny opis PSM.



Rysunek 1. Struktura modelu partitioned survival

W modelu przyjęto następujące założenia:

- prawdopodobieństwo zgonu dla modelowanej populacji w danym cyklu modelu nie może być niższe niż prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej wyznaczone na podstawie śmiertelności populacji ogólnej z tablic trwania życia;
- PFS i TTD są ograniczone przez OS w taki sposób, że liczba pacjentów, którzy są w stanie PFS i liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć całkowitej liczby żywych pacjentów.
- Ze względu na konstrukcję aktualnego programu lekowego oraz projektu programu lekowego dla NIWO + REL, zgodnie z którymi leczenie pacjentów odbywa się maksymalnie do progresji, TTD jest ograniczone przez PFS w taki sposób, że liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć liczby pacjentów, którzy są w stanie PFS.

Całkowity koszt i skuteczność dla każdego schematu leczenia obliczono na podstawie szacowanego czasu spędzonego w stanach PF i PD, kosztów i użyteczności zdrowotnych przypisanych do tych stanów.

W modelu AE wnioskodawcy, przez pierwsze 28 tygodni horyzontu czasowego zastosowano jednotygodniowy cykl, a następnie do końca horyzontu czasowego, stosowano cykle 4 tygodniowe. W ramach modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

W ramach modelu całkowite koszty kolejnych linii leczenia naliczane są jednorazowo w cyklu, w którym następuje progresja choroby u pacjenta, zgodnie z krzywą PFS. Założono, że 100% pacjentów stosuje kolejną linię leczenia. Typ oraz rozpowszechnienie terapii stosowanych w kolejnych liniach został ustalony na podstawie

„W przypadku schematu NIV + IPI ze względu na przyjęte podejście analityczne minimalizacji kosztów (...) przyjęto dokładnie taki sam rozkład terapii w kolejnych liniach jak dla NIV + REL.”

Całkowite koszty i skuteczność dla każdego schematu leczenia zostały oszacowane na podstawie: czasu spędzonego w stanach PF i PD, kosztów i użyteczności zdrowotnych przypisanych do tych stanów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów pochodziły z badania RELATIVITY-047 (nie odnaleziono danych dla populacji polskiej). Uwzględniono następujące parametry: średni wiek pacjentów, odsetek kobiet, masa ciała, powierzchnia ciała. Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji i komparatorów pochodziły z następujących źródeł:

- dla porównania NIWO + REL z NIWO - badanie RELATIVITY-047;
- dla porównania NIWO + REL z PEMBR – metaanaliza sieciowa wnioskodawcy;
- dla porównania NIWO + REL z NIWO + IPI - dla ramienia NIWO + IPI przyjęto takie same dane dla OS, PFS i TTD, jak dla NIWO + REL (w AKL wykazano brak IS różnic w skuteczności pomiędzy NIWO + REL i NIWO + IPI).

Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera dla NIWO + REL oraz NIWO z badania RELATIVITY 047 przy użyciu sześciu modeli parametrycznych oraz, dodatkowo dla krzywych PFS, sześciu modeli sklepanych Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji danych z badania RELATIVITY 047 dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania - współczynnik AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz współczynnik BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym, a także, o ile były dostępne, odpowiednich danych zewnętrznych. W modelu uwzględniono następujące parametry skuteczności i bezpieczeństwa:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- czas trwania terapii (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*)
- zdarzenia niepożądane (anemia).

W AE wnioskodawcy uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którymkolwiek z rozważanych ramion badań RELATIVITY 047 i KEYNOTE-006.

Wartości śmiertelności ogólnej przypisanej populacji oszacowano na podstawie danych GUS. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z 2021 r. (możliwy wpływ COVID-19).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1;
- koszty monitorowania przed progresją;
- koszty monitorowania po progresji;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Ceny komparatorów ustalono na podstawie: aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, przetargów oraz danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro. Dawkowanie poszczególnych leków określono na podstawie treści programu lekowego B.59 Leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43) i właściwych charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Kompilując ceny poszczególnych substancji czynnych z przyjętym dawkowaniem oszacowano średni koszt każdego ze schematów na pojedynczą dawkę schematu.

Koszty dla pozostałych kategorii kosztowych, uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy, zostały oszacowane na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ i przedstawionych w nich wycen poszczególnych świadczeń (szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 3.6.2-9 AE wnioskodawcy).

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości parametrów użyteczności, wykorzystanych w modelu AE wnioskodawcy, pochodziły z badania RELATIVITY-047. Były one mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono parametry użyteczności z publikacji *Kim 2021*.

Uwzględniono również zmianę jakości życia związaną z wiekiem - przyjęto, że wartość użyteczności pacjenta w danym wieku w modelu nie może być wyższa niż odpowiadająca mu wartość użyteczności dla populacji ogólnej.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie NIWO + REL vs NIWO

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej CUA dla porównania NIWO + REL vs NIWO

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	NIWO + REL	NIWO	NIWO + REL	NIWO
Koszt leczenia [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [redacted]/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER [redacted]/LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO jest [redacted]

Porównanie NIWO + REL vs PEMBR

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej CUA dla porównania NIWO + REL vs PEMBR

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	NIWO + REL	PEMBR	NIWO + REL	PEMBR
Koszt leczenia [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	NIWO + REL	PEMBR	NIWO + REL	PEMBR
Efekt [LY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [LY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [REDACTED]/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [REDACTED]/LY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO jest [REDACTED]

Porównanie NIWO + REL vs NIWO + IPI

Tabela 24. . Wyniki analizy podstawowej CMA dla porównania NIWO + REL vs NIWO + IPI

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	NIWO + REL	NIWO + IPI	NIWO + REL	NIWO + IPI
Koszty leków [tys. zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty [tys. zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszt leczenia [tys. zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [tys. zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO + IPI jest [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

[REDACTED]

Dla porównania NIWO + REL vs NIWO + IPI cena progowa zbytu netto za opakowanie, przy której różnica w kosztach całkowitych dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa zero została wyznaczona na [REDACTED]

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach AE wnioskodawcy **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie wykazujące IS wyższą skuteczności klinicznej NIWO + REL względem NIWO).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY)

¹ 175 926 PLN/QALY

umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (175 926 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań dla wariantów [REDACTED].

[REDACTED] wyniki oszacowań w minimalnym stopniu zmieniały wnioskowania z oszacowań analizy podstawowej. Wyniki szczegółowe znajdują się w rozdz. 5.1.2 i 5.2.2.AE wnioskodawcy.

NIWO + REL vs NIWO



Wykres 1. [REDACTED]



Wykres 2. [REDACTED]

NIWO + REL vs PEMBR**Wykres 3.****Wykres 4.****Deterministyczna analiza wrażliwości**

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych;
- horyzontu czasowego analizy;
- rozkładu krzywych określających przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu NIWO + REL oraz NIWO;

- rozkładu krzywych określających przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów w ramieniu NIWO + REL oraz NIWO;
- rozkładu krzywych określających czas trwania terapii u pacjentów w ramieniu NIWO + REL oraz NIWO;
- danych dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej;
- odsetka pacjentów z mutacją BRAF;
- rodzaju chemioterapii stosowanej w kolejnej linii leczenia;
- dawkowania dakarbazyny w monoterapii w kolejnej linii leczenia;
- użyteczności stanów zdrowia.

NIWO + REL vs NIWO

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

NIWO + REL vs PEMBR

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

NIWO + REL vs NIWO + IPI

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Dla porównania z NIWO + IPI przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę płatnika publicznego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności wynoszący 40 lat
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wykraczające poza horyzont czasowy badań, były ekstrapolowane za pomocą prawidłowych krzywych
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	W podstawowej wersji AE uwzględniono dane z badania klinicznego RELATIVITY-047
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę probabilistyczną i deterministyczną

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego (...).”
- „Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Charakterystykę pacjentów zaczerpnięto z badania RELATIVITY-047. 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 dla NIWO + REL oraz NIWO (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badania RELATIVITY-047. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. W przypadku porównania schematu NIWO + REL z terapią PEMBR efektywności OS i PFS dla komparatora wyznaczono na podstawie

wyników metaanalizy sieciowej (NMA). Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.”

- „Udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu o [redacted]
- „Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy, dla porównania z NIWO oraz PEMBR, wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej, natomiast w związku z wykazaniem w analizie klinicznej brakiem różnic w skuteczności i bezpieczeństwie dla porównania z NIWO + IPI przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii NIWO + REL uwzględniono:

- niwolumab w monoterapii (NIWO);
- pembrolizumab w monoterapii (PEMBR);
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO + IPI).

Zdaniem analityków Agencji uwzględniono prawidłowe komparatory. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne z badania RELATIVITY-047. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z rozporządzeń i obwieszczeń MZ oraz Zarządzeń DSOZ Prezesa NFZ.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych.

W ramach przeprowadzonego przeszkukania systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej, których wyniki byłyby już dostępne. W związku z brakiem innych wyników do porównania z wynikami niniejszej analizy przeprowadzenie walidacji konwergencji było niemożliwe.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na porównanie wyników przeprowadzonego modelowania z danymi empirycznymi w rozważanej populacji pacjentów z czerniakiem z ekspresją PD-L1<1%.

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikację Wolchok 2021 opisującą najbardziej aktualne wyniki długoletniego badania CheckMate 067. Badanie CheckMate 067 to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych. Badanie to porównuje skuteczność i bezpieczeństwo **NIWO + IPI vs IPI vs NIWO** w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry u pacjentów wcześniej nieleczonych. Subpopulacja z ekspresją PD-L1<1% z badania CheckMate 067 odpowiada zatem populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. W celu dokonania walidacji zewnętrznej porównano krzywą przeżycia całkowitego dla NIWO uzyskaną w wyniku modelowania przeprowadzonego w ramach analiz wnioskodawcy z krzywą Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentów z badania CheckMate 067 dla ramienia NIWO w subpopulacji z ekspresją PD-L1<1%. Analiza przebiegu krzywych przeżycia całkowitego wskazuje na zbliżone wartości dla wyników przeprowadzonego modelowania oraz badania CheckMate 067. Przeprowadzona walidacja zewnętrzna wskazuje na dobre odzwierciedlenie przeżycia pacjentów z populacji docelowej stosujących NIWO w porównaniu z dostępnymi danymi długoletnimi.

Ze względu na brak danych (nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na porównanie wyników przeprowadzonego modelowania z danymi empirycznymi w rozważanej populacji pacjentów z czerniakiem z ekspresją PD-L1<1%) nie jest możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej dla NIWO + REL.

5.3.4. 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.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono CUA dla porównania wnioskowanej interwencji z NIWO oraz PEMBR oraz CMA porównania wnioskowanej interwencji z NIWO + IPI. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną.

W podstawowym wariancie AE uwzględniono dane kliniczne pochodzące z badań klinicznych (RELATIVITY-047 i KEYNOTE-006) oraz metaanalizy sieciowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach AE wnioskodawcy **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie wykazujące IS wyższą skuteczności klinicznej NIWO + REL względem NIWO).

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnym bazując na wynikach badania RELATIVITY-047, dla którego dane empiryczne uwzględnione w modelu pochodziły z mediany okresu obserwacji 19,2 miesiąca.

² 175 926 PLN/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag, NIWO + REL) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji w styczniu 2024 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym.

W BIA wnioskodawcy uwzględniono 2 letni horyzont czasowy obejmujący lata 2024-2025.

W scenariuszu istniejącym założono, że zgodnie ze stanem aktualnym preparat Opdualag nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z wnioskowanej populacji, a pacjenci będą stosować leczenie immunoterapią anti-PD-1 (niwolumabem w monoterapii, pembrolizumabem w monoterapii oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem) lub terapii celowanej (przy obecnej mutacji BRAF, schematy dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib oraz enkorafenib + binimetynib). W scenariuszu nowym założono, że preparat Opdualag będzie finansowany we wnioskowanej populacji docelowej, w ramach istniejącego programu lekowego B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Przy szacowaniu wielkości populacji docelowej uwzględniono dane NFZ oraz dane epidemiologiczne. Przy szacowaniu na podstawie danych NFZ uwzględniono informacje na temat liczby pacjentów leczonych w ramach obecnie dostępnych (B.59) i historycznych (B.48 i B.72) programów lekowych dla zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych. Przy szacowaniu wielkości populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych, uwzględniono informacje z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz [REDACTED].

W podstawowym wariantcie BIA uwzględniono wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych. Liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie danych ze Statystyk NFZ została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych przeprowadzono w następujących krokach:

1. oszacowano liczbę nowych pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych;
2. oszacowano liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w stadium IV;
3. oszacowano liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego;

4. oszacowano liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w I lub II stadium, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego;
5. oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego;
6. oszacowano liczbę pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych z ekspresją PD-L1 w komórkach guza <1%.

W trakcie obliczeń wykorzystano dane z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), raportów HTA, publikacji epidemiologicznych (Michalska-Jakubus 2006, Ługowska 2012), [redacted], badania RELATIVITY-047 (Tawbi 2022). Szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 2.5.2 BIA wnioskodawcy. Szczegółowe wartości parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr	Odsetek	źródło
Liczba pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry i błon śluzowych w wieku od 12. roku życia	-	KRN
Liczba pacjentów w IV stadium zaawansowania w momencie diagnozy	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego		
Liczba pacjentów w III stadium zaawansowania w momencie diagnozy	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium III operacyjnym, u których nastąpi progresja do stadium zaawansowanego	55,0%	BIA Opdivo/Yervoy 2018
Liczba pacjentów w I lub II stadium, u których będzie mieć miejsce progresja do stadium zaawansowanego		
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I lub II w momencie diagnozy	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania I-II, którzy będą mieć progresję do stadium zaawansowanego	12,5%	BIA Opdivo/Yervoy 2018
Liczba pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem		
Liczba pacjentów kwalifikujący się do I linii leczenia systemowego	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	59,0%	Tawbi 2022

W analizie podstawowej odsetek pacjentów diagnozowanych z czerniakiem, u których występuje mutacja BRAF, przyjęto na podstawie [redacted]. W analizie wrażliwości testowano odsetki minimalne i maksymalne spośród odnalezionych w publikacjach: *Tawbi 2022, Cybulska-Stopa 2020 i Ługowska 2012*.

Rozpowszechnienie NIV + REL w scenariuszu nowym oraz rozkład pozostałych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym wyznaczono w oparciu o [redacted].

Koszty

[redacted] Ceny komparatorów ustalono na podstawie: aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, przetargów oraz danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro.

Koszty terapii dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib (inhibitory BRAF/MEK) oszacowano na podstawie danych ze statystyk NFZ dotyczących leków w programach lekowych. Na podstawie wydatków NFZ na poszczególne leki w programie B.59 oraz całkowitej liczby pacjentów leczonych danymi lekami w roku 2021 wyznaczono średnioroczny koszt / pacjenta dla każdej z rozważanej substancji czynnych, które następnie przeliczono na koszt 4-tygodniowy. [redacted]

[REDAKTOWANE], w BIA wnioskodawcy nie uwzględniono kategorii kosztowych innych niż koszty leków dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib.

Koszty dla pozostałych kategorii kosztowych, uwzględnionych w modelu BIA wnioskodawcy, zostały oszacowane na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ i przedstawionych w nich wycen poszczególnych świadczeń (zgodnie z AE wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

Wariant	Scenariusz istniejący [REDAKTOWANE]		Scenariusz nowy [REDAKTOWANE]		Wydatki inkrementalne [REDAKTOWANE]	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt Opdualag						
minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Całkowite koszty różniące						
minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 28. . Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

Wariant	Scenariusz istniejący [REDAKTOWANE]		Scenariusz nowy [REDAKTOWANE]		Wydatki inkrementalne [REDAKTOWANE]	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt Opdualag						
minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Całkowite koszty różniące						
minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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	W wariantcie podstawowym zostały przeprowadzone na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane na podstawie NFZ
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, zgodnie z wytycznymi HTA
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	Uwzględniono aktualne rozporządzenia, obwieszczenia i zarządzenia MZ/NFZ
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W podstawowym wariantcie uwzględniono dane na podstawie [redacted]
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?	nd	Lek aktualnie nie jest refundowany – brak danych NFZ
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	Refundacja w ramach programu lekowego – lek bezpłatny dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przedstawiono prawidłowe uzasadnienie dla kwalifikacji leku w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „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, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich), jak również [redacted] (...).”
- „Udziały terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym, w tym rozpowszechnienie NIV + REL, określono na podstawie [redacted] (...).”
- W obliczeniach przyjęto uproszczone oszacowanie kosztów leków dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib na podstawie danych ze statystyk NFZ. Ponadto dla tych schematów nie uwzględniono innych kategorii kosztowych związanych z terapią. [redacted]

(...).”

- „W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 4-tygodniowych)(...).”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych danych dla populacji polskiej, dotyczących niektórych parametrów uwzględnionych w szacunkach BIA wnioskodawcy. Część z nich została oszacowana na podstawie

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości BIA wnioskodawcy testowano alternatywne wartości parametrów dotyczących:

- liczebność populacji docelowej;
- rozpowszechnienie NIV + REL;
- odsetek pacjentów z mutacją BRAF;
- danych z analizy ekonomicznej.

Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 30. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2024	2025
Populacja docelowa	P0	Liczebność populacji docelowej na podstawie danych KRN, [redacted] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na podstawie [redacted]	
	P1	Liczebność populacji docelowej na podstawie danych ze Statystyk NFZ dla programów lekowych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na podstawie [redacted]	
	P2	Liczebność populacji docelowej na podstawie skorygowanych danych KRN, danych [redacted] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na podstawie [redacted]	
	P3	Liczebność populacji docelowej na podstawie danych KRN, publikacji Ługowska 2012, [redacted] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentów z mutacją BRAF na podstawie publikacji Ługowska 2012.	
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	BRAF0	[redacted]	
	BRAF1	38,52% – na podstawie badania Tawbi 2022	
	BRAF2	54,68% – na podstawie badania Cybulska-Stopa 2020	

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2024	2025
Rozpowszechnienie NIV + REL	R0	[REDACTED]	[REDACTED]
	R1	[REDACTED]	[REDACTED]
	R2	[REDACTED]	[REDACTED]
Dane z analizy ekonomicznej	AE0	[REDACTED]	
	AE1	[REDACTED]	
	AE2	[REDACTED]	

Na podstawie ich wyników jako wariant minimalny i maksymalny BIA wskazano scenariusze, w których uwzględniono alternatywne założenia dotyczące rozpowszechnienie NIV + REL (R1 i R2).

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki dla wszystkich pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. A1.2-3 BIA wnioskodawcy.

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.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że Opdualag, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach Programu Lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Głównym ograniczeniem BIA jest brak opublikowanych danych charakterystycznych dla populacji polskiej, dla wszystkich uwzględnionych w BIA parametrów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające obniżenie realnych cen wybranych leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. W analizie uwzględniono wybrane leki finansowane na aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od marca 2023 roku, którym do końca 2023 roku wygasa decyzja refundacyjna. Oszczędności NFZ wynikające z obniżenia ceny realnej oszacowano jako 10% kwoty refundacji NFZ z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe DGL, tj. od lutego 2022 do stycznia 2023 roku. Dane sprzedażowe zaczerpnięto z serwisu IKAR Pro.

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie oszczędności w wysokości [REDACTED]. Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie BIA szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Opdualag wynoszące [REDACTED].

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wraz ze zleceniem MZ zwrócono się z prośbą do Agencji o dodatkową ocenę, czy: „wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii”.

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego, również w aspekcie monitorowania programu lekowego. W trakcie wykonywania prac nad niniejszym raportem nie stwierdzono żadnych potencjalnych problemów w przyszłej realizacji Programu, mogących wynikać z zaproponowanych jego zapisów.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Opdualag (substancje czynne niwolumab + relatlimab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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 07.09.2023 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację negatywną (PBAC 2023), która odnosiła się do leczenia pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem anty-PD-1 z nieoperacyjnym czerniakiem stopnia III lub IV, niezależnie od ekspresji PD-L1. Jako uzasadnienie decyzji podano niską potrzebę kliniczną dla ocenianej terapii, a także wskazano na dostępność innych opcji terapeutycznych takich jak monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem oraz terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Zdaniem Agencji szacowany finansowy wpływ terapii złożonej niwolumabu oraz relatlimabu jest wysoki i niepewny. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie nie było ograniczone do populacji z ekspresją PD-L1 <1%. W przypadku populacji pacjentów z PD-L1 <1% w rekomendacji przytoczono wyniki badania CA224047, gdzie zwrócono uwagę, że we wspomnianej populacji mediana PFS była dłuższa w grupie RELA+NIVO w porównaniu z monoterapią niwolumabem, a różnicy w PFS nie zaobserwowano wśród pacjentów z PD-L1 ≥1%.

Pozostałe odnalezione postępowania refundacyjne są w trakcie procedowania (CADTH 2023 oraz NICE 2023). Publikacje rekomendacji planowane są pod koniec roku 2023 oraz w 2024 roku.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla leku Opdualag (niwolumab + relatlimab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2023	Leczenie pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem anty-PD-1 z nieoperacyjnym czerniakiem stopnia III lub IV, niezależnie od ekspresji PD-L1.	<p>Negatywna rekomendacja – uznano, że kombinacja RELA + NIVO jest lepsza pod względem skuteczności i gorsza pod względem bezpieczeństwa w porównaniu z monoterapią NIVO w populacji chorych z nieoperacyjnym czerniakiem stopnia III lub IV, niezależnie od ekspresji PD-L1. PBAC uznało, że twierdzenie o skuteczności zostało uzasadnione; jednakże wielkość efektu leczenia była niepewna, ponieważ nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie korzyści OS pomiędzy RELA+NIVO a monoterapią niwolumabem (HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 1,01) oraz dane z badania CA224047 były niedojrzałe, ponieważ mediana OS dla grupy RELA+NIVO nie została osiągnięta w momencie odcięcia danych w październiku 2021 r. Uznano również, iż terapia RELA+NIVO jest równoważna pod względem skuteczności i lepsza pod względem bezpieczeństwa w porównaniu z NIVO+IPI na podstawie porównania pośredniego pomiędzy RELA+NIVO i NIVO+IPI przez wspólny komparator – monoterapię niwolumabem.</p> <p>W przypadku populacji pacjentów z PD-L1 <1% przedstawiono wyniki badania CA224047, w którym mediana PFS była dłuższa w grupie RELA+NIVO w porównaniu z monoterapią niwolumabem (6,4 miesiąca w porównaniu z 2,9 miesiąca), przy HR wynoszącym 0,66 (95% CI: 0,51; 0,84). Tej różnicy w PFS nie zaobserwowano wśród pacjentów z PD-L1 ≥1%, przy czym mediana PFS w ramieniu RELA+NIVO wyniosła 15,7 miesiąca w porównaniu z 14,7 miesiąca w ramieniu niwolumabu w monoterapii (HR = 0,95; 95% CI: 0,68, 1,33). Niemniej jednak Agencja nie rekomenduje stosowania skojarzenia RELA + NIVO w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem złośliwym w III lub IV stopniu zaawansowania. Jako uzasadnienie decyzji podano niską potrzebę kliniczną dla ocenianej terapii, a także wskazano na dostępność innych opcji terapeutycznych takich jak monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem oraz terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Zdaniem Agencji</p>

		szacowany finansowy wpływ terapii złożonej niwolumabu oraz relatlimabu jest wysoki i niepewny. <u>Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie nie było ograniczone do populacji z ekspresją PD-L1 <1%.</u>
CADTH 2023	Leczenie dorosłych i dzieci (w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 40 kg) z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami.	Trwa ocena. Planowane wydanie rekomendacji: 18 stycznia 2024 r.
NICE 2023	Uprzednio nieleczeni dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od ekspresji PD-L1.	Trwa ocena. Planowane wydanie rekomendacji: 13 grudnia 2023 r.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.07.2023 r. znak PLR.4500.594.2023.13.EBI (data wpływu do AOTMiT 05.07.2023 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 863 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiole. 20 ml, GTIN: 08027950800476;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2.08.2023 r., znak OT.423.1.31.2023.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.08.2023 r.

Problem zdrowotny

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

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

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. Wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980- 2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet. W podręczniku Szczeklik 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy komparatorami dla ocenianego leku będą niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii oraz terapia skojarzona niwolumabu z ipilimumabem.

„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia czerniaka stosuje się immunoterapię pembrolizumabem w monoterapii lub niwolumabem w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem. Z kolei u chorych z obecną mutacją BRAF V600 można zastosować również terapię celowaną inhibitorami BRAF/MEK (wemurafenib i kobimetynib, dabrafenib i trametynib, enkorafenib i binimetynib). Wszystkie powyższe opcje terapeutyczne są refundowane w warunkach polskich w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, w ramach programu lekowego B.59.

(...) Na podstawie danych z aktualnej praktyki klinicznej wiadomo, że tylko około 25% pacjentów z mutacją BRAF V600 otrzymuje w 1 linii terapię celowaną i można przyjąć, że grupę tę w zdecydowanej większości stanowią pacjenci, u których immunoterapia ze względu na profil toksyczności nie jest terapią optymalną. Wobec

powyższego, w tej grupie chorych schemat złożony z niwolumabu i relatlimabu nie będzie stanowić alternatywy, gdyż pod względem profilu bezpieczeństwa jest opcją mniej korzystną niż monoimmunoterapia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag) stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1).

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na badaniu rejestracyjnym wnioskowanego leku, w którym porównywano stosowanie NIWO + REL z NIWO w monoterapii. Porównanie z pozostałymi komparatorami – NIWO + IPI oraz PEMBR - wykonano za pomocą przedstawionych wyników metaanalizy badań RCT, w których oceniano owe substancje w leczeniu czerniaka.

Badanie RELATIVITY-047 – porównanie bezpośrednie NIWO+REL vs. NIWO

Stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do stosowania niwolumabu w monoterapii o ponad 3 miesiące, jednocześnie redukując ryzyko progresji o 32-34%.

W publikacji pełnotekstowej Long 2023 wyniki dotyczące skuteczności klinicznej NIWO+REL różnią się od tych przedstawionych przez wnioskodawcę. Dla mediany okresu obserwacji równej 19,3 miesiąca mediana PFS wyniosła 10,2 miesiąca (204 zdarzenia, 95% CI: 6,5-14,8) w grupie NIWO+REL, natomiast w grupie NIWO mediana PFS wyniosła 4,6 miesiąca (233 zdarzenia, 95% CI: 3,5-6,4) – HR wyniósł 0,78 (95% CI: 0,64-0,94). Częstość PFS w 12-stym miesiącu wynosiła 48% w grupie NIWO+REL oraz 36,9% w grupie NIWO. W 24. miesiącu wyniosła 38,5% oraz 29% odpowiednio.

Dla mediany okresu obserwacji równej 19,27 miesiąca nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego między badanymi grupami.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Long 2023 mediana OS nie została osiągnięta dla grupy NIWO+REL – stwierdzono 137 zgonów (95% CI: 34,1 miesiący-nie osiągnięto górnej granicy). W grupie NIWO mediana OS wyniosła 34,1 miesiąca – 160 zdarzeń (95% CI: 25,2 miesiąca – nie osiągnięto górnej granicy). HR dla OS między grupami nie był IS, wyniósł 0,80 (95% CI: 0,64-1,01, P=0,059). Przeżycie w 12. miesiącu wnosilo 77% w grupie NIWO+REL oraz 71,6% w grupie NIWO. W 24. miesiącu 63,7% i 58,3% odpowiednio. W 36. miesiącu 55,8% i 48,8% odpowiednio.

Stosowanie terapii NIWO + REL w porównaniu do NIWO w monoterapii wiązało się z istotną statystycznie większą o ponad 50% szansą na ogólną odpowiedź na leczenie (RR=1,51 [1,12; 2,04]).

W publikacji pełnotekstowej Long 2023 stwierdzono, iż ogólna odpowiedź na leczenie w grupie NIWO+REL wyniosła 43,1% (95% CI: 37,9-48,4), w grupie NIWO wyniosła 32,6% (95% CI: 27,8-37,7). OR między grupami wyniósł 1,6 (95% CI: 1,2-2,2). Całkowita i częściowa odpowiedź w grupie NIWO+REL była równa 16,3% i 26,8% odpowiednio. W grupie NIWO 14,2% i 18,4% odpowiednio.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie RELATIVITY-047 – porównanie bezpośrednie NIWO+REL vs. NIWO

Nie stwierdzono różnicy w częstości zaprzestania terapii z dowolnej przyczyny między badanymi grupami pacjentów. IS różnice stwierdzono w zaprzestaniu terapii z powodu progresji choroby oraz powodu zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.

IS różnice między leczonymi grupami stwierdzono dla zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia oraz dla poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niezależnie od stopnia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: niedoczynność tarczycy lub zapalenie tarczycy, wysypka, biegunka lub zapalenie okrężnicy, nadczynność tarczycy, świąd, zmęczenie, bóle stawów oraz bielactwo nabyte.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono CUA dla porównania wnioskowanej interwencji z NIWO oraz PEMBR oraz CMA porównania wnioskowanej interwencji z NIWO + IPI. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO jest

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO jest

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO + IPI jest

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach AE wnioskodawcy **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (odnaleziono badanie wykazujące IS wyższą skuteczności klinicznej NIWO + REL względem NIWO).

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnim bazując na wynikach badania RELATIVITY-047, dla którego dane empiryczne uwzględnione w modelu pochodziły z mediany okresu obserwacji 19,2 miesiąca.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął, że Opdualag, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach Programu Lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

³ 175 926 PLN/QALY



Głównym ograniczeniem BIA jest brak opublikowanych danych charakterystycznych dla populacji polskiej, dla wszystkich uwzględnionych w BIA parametrów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację negatywną (PBAC 2023), która odnosiła się do leczenia pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem anty-PD-1 z nieoperacyjnym czerniakiem stopnia III lub IV, niezależnie od ekspresji PD-L1. Jako uzasadnienie decyzji podano niską potrzebę kliniczną dla ocenianej terapii, a także wskazano na dostępność innych opcji terapeutycznych takich jak monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem oraz terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Zdaniem Agencji szacowany finansowy wpływ terapii złożonej niwolumabu oraz relatlimabu jest wysoki i niepewny. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie nie było ograniczone do populacji z ekspresją PD-L1 <1%. W przypadku populacji pacjentów z PD-L1 <1% w rekomendacji przytoczono wyniki badania CA224047, gdzie zwrócono uwagę, że we wspomnianej populacji mediana PFS była dłuższa w grupie RELA+NIWO w porównaniu z monoterapią niwolumabem, a różnicy w PFS nie zaobserwowano wśród pacjentów z PD-L1 ≥1%.

Pozostałe odnalezione postępowania refundacyjne są w trakcie procedowania (CADTH 2023 oraz NICE 2023). Publikacje rekomendacji planowane są pod koniec roku 2023 oraz w 2024 roku.

Uwagi dodatkowe

brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Aiman 2022	Aiman W., Ulah M., et al., Two checkpoint inhibitor combinations in patients with cutaneous melanoma: A systematic review of clinical trials, 2022
Dolfi 2022	Dolfi S., Tang T., et al., Biomarker analyses of baseline tumor specimens and on-treatment changes in sera samples of patients enrolled in the relativity047 trial to characterize lag-3 biology, 2022
Karapetyan 2022	Karapetyan L., Karunamurthy A., et al., Phase II study of nivolumab (nivo) with relatlimab (rela) in patients (pts) with first-line advanced melanoma: Early on-treatment major pathologic response on biopsy, 2022
Long 2023	Long G. V., Hodi S., et al., Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma, 2023
Lutzky 2020	Lutzky J., Lutzky J., et al., A phase ii study of nivolumab + bms-986016 (relatlimab) in patients with metastatic uveal melanoma(UM) (CA224–094), 2020
Tawbi 2022	Tawbi H. A., Schadendorf D., et al., Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma, 2022

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2020	Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline, 2020
CADTH 2023	https://www.cadth.ca/nivolumab-and-relatlimab
Europa Guidelines 2022	European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022, 2022
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Melanoma: Cutaneous, 2023
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10581
PBAC 2023	RELATLIMAB WITH NIVOLUMAB, Injection concentrate for I.V. infusion containing 80 mg relatlimab and 240 mg nivolumab in 20mL, Opdualag, 2022
PTOK 2021	Rutkowski P., Wysocki P., et al., Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów, 2021

Pozostałe publikacje

BIA Opdivo/Yervoy 2018	(2018) Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV z ekspresją PD-L1 poniżej 5% - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf (17.10.2022).
ChPL Opdualag	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf
Cybulska-Stopa 2020	Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemełka T. (2020) Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 24(2):118–124
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkulcka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> (nr 2):41–47.
Kim 2021	Kim H, Cook G, Goodall S, Liew D. (2021) Comparison of EQ-5D-3L with QLU-C10D in Metastatic Melanoma Using Cost-Utility Analysis. <i>Pharmacoecon Open</i> 5(3):459–467.
Michalska-Jakubus 2006	Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. (2006) Malignant melanoma – epidemiology, etiopathogenesis and prognosis. <i>Medycyna Rodzinna</i> .
Wolchok 2021	Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, i in. (2022) Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. <i>J Clin Oncol</i> 40(2):127–137.

14. Załączniki

- Zał. 1. Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza problemu decyzyjnego [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023
- Zał. 2. Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka - analiza efektywności klinicznej, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Zał. 3. Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza ekonomiczna, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Zał. 4. Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], [REDACTED] Kraków, kwiecień 2023;
- Zał. 5. Niwolumab i relatlimab (Opdualag) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka – analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2023;
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdualag (niwolumab+relatlimab) w ramach programu lekowego: B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.31.2023.3.KP.
- Zał. 7. Zaakceptowany, proponowany zapis programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”