



Rekomendacja nr 41/2016

z dnia 12 lipca 2016

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania
roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml,
koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, w
ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem
niwolumabu (ICD-10 C34)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie nivolumabu może wydłużyć przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy mieć jednak na uwadze, że ograniczenia analizy wynikające, z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych publikacji (publikacje w formie abstraktu konferencyjnego oraz badania niepublikowane) dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia oraz czasem leczenia.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją bewacyzumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 60,8 ml zł, 115,8 mln



zł i 145,4 mln zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej. Jak wskazują opinie ekspertów klinicznych populacja pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego może wynosić od 300 do 2000 osób, co zwiększa niepewności co do faktycznego wpływu finansowania terapii na budżet płatnika.

Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.

Przedmiot wniosku

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

- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, cena zbytu netto: [redacted];
- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, cena zbytu netto: [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)". Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small lung cancer, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2003-2013 notowany jest wzrost zachorowań, zarówno w populacji kobiet jak i mężczyzn. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wyniosły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67 na 100 000.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się m.in. docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib, leczenie chirurgiczne, radiochemioterapię oraz leczenie oparte o związki platyny.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48) obecnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce jest docetaksel.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (NIVO), substancja czynna produktu leczniczego Opdivo, poprzez oddziaływanie na receptor programowej śmierci komórki 1 (PD-1) wpływa na limfocyty T, które są odpowiedzialne między innymi za odpowiedź przeciwnowotworową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo, wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego) raka z przerzutami czerniaka u osób dorosłych.
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym wymienionym w pozycji drugiej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności NIVO przeprowadzono w porównaniu z docetakscelem (DOC). Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (CheckMate 017) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 272 osoby, zaś okres obserwacji 24 miesiące. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

W badaniu CheckMate 017 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka zgonu o 41% po 12 miesiącach oraz o 38% po 18 i 24 miesiącach (HR-iloraz hazardów, *ang. hazard ratio* (95% CI)=0,59 (0,44; 0,79); 0,62 (0,48; 0,81)) oraz wydłużenia przeżycia całkowitego po zastosowaniu NIVO o ok. 3,2 mies (MD - różnica średnich *ang. mean difference* =9,2 mies. (95% CI: 7,3; 13,3) dla NIVO; MD= 6,0 mies. (95% CI: 5,1; 7,3) dla DOC)
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 38% po 12 i 24 miesiącach oraz o 37% po 18 miesiącach (HR(95% CI)= 0,62 (0,47; 0,81), 0,63 (0,48; 0,83), 0,62 (0,47; 0,80)) oraz wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem tj. 3,5 mies. (CI 2,1;5,1) vs 2,8 mies. (CI 2,1; 3,5)
- ponad dwukrotnie wyższą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie grupie NIVO po 12 mies. (RR-ryzyko względne, *ang. relative risk, risk ratio* (95% CI) =2,28 (1,21; 4,32))
- ponad dwukrotnie wyższą szansę uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO (RR(95% CI)=2,20 (1,16; 4,18))

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- stabilizacji i progresji choroby,
- mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi po 12 miesiącach.

W badaniu nie porównywano jakości życia chorych leczonych NIVO vs DOC. Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zmiany jakości życia po zastosowaniu każdej z tych terapii osobno.

W przypadku jakości życia ocenianej w skali EQ-VAS (Euroqol-Visual Analogue Score) osiągnięto istotne statystycznie wyższe wartości po zastosowaniu leczenia NIVO niż na początku leczenia w tygodniach: 12, od 20 do 36 i 48. Dodatkowo różnice osiągnięte względem wartości wyjściowych w tygodniach od 24 do 36 i 48 były wyższe niż MID (minimalna istotna różnica, *ang. minimally important difference*). W ocenie jakości życia mierzonej w skali EQ-5D (Euro-Quality Of Life Questionnaire) istotne statystycznie wyniki względem wartości wyjściowych osiągnięto w tygodniach: od 16 do 30 i od 42 do 54 ($p \leq 0,05$). Dodatkowo różnice osiągnięte względem wartości wyjściowych w tygodniach od 42 do 54 były wyższe niż MID.

W ramieniu DOC nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między poziomem wyjściowym indeksów EQ-VAS i EQ-5D do 18 tygodnia, po którym liczebność próby spadła poniżej 10.

Bezpieczeństwo

Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść NIVO w porównaniu z DOC uzyskano dla ogólnej oceny bezpieczeństwa terapii, w zakresie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane łącznie (RR(95% CI)= 0,67 (0,57; 0,79)),
- zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia (RR(95% CI)= 0,12 (0,07; 0,24)),
- ciężkie zdarzenia niepożądane (RR(95% CI)= 0,29 (0,14; 0,58)),
- ciężkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia (RR(95% CI)= 0,12 (0,04; 0,38)),
- ciężkie zdarzenia niepożądane 5 stopnia (RR(95% CI)= 0,30 (0,10; 0,90)),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RR(95% CI)= 0,25 (0,05; 1,14)).

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo, stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu.

[REDAKTOWANE]

W ChPL Opdivo wskazano również, że jednym z bardzo często występujących działań niepożądanych są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Odnaleziono dwa komunikaty z 2015r. na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) które dotyczyły zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wnioskowaną technologią (w większości pochodzenia immunologicznego).

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- analiza kliniczna została oparta o 1 badanie RCT bez zaślepienia. Ponadto publikacje przedstawiające wyniki z okresu 24 miesięcy stanowią abstrakt konferencyjny, co ogranicza możliwość weryfikacji danych. Nie odnaleziono także badań skuteczności praktycznej.
- w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane niepublikowane, co utrudnia możliwość ich weryfikacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDAKTOWANE]

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

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

Ocenę efektywności kosztowej NIVO przeprowadzono względem DOC, przy użyciu analizy kosztu-żyteczności w dożywotnym (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIVO w miejsce DOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności (ICUR) dla porównania NIVO vs DOC wyniósł 300 984 zł/QALYG z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz 358 269 zł/QALYG bez uwzględnienia RSS. W perspektywie wspólnej inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności wyniósł 301 530 zł/QALYG z RSS i 358 815 zł/QALYG bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi 669,83 zł dla opakowania 40 mg oraz 1 674,59 zł dla opakowania 100 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości z perspektywy NFZ (przy uwzględnieniu RSS) wskazała, że największy wpływ na wzrost wartości wskaźnika ICUR miała zmiana rozkładu przeżycia całkowitego z log-logistycznego na krzywą sklepania hazardu z 2 węzłami, w scenariuszu tym ICUR wzrósł o 28%.

Zmiana horyzontu czasowego analizy z 20 lat na 10 lat spowodowała wzrost wartości ICUR o 16%, co wynika z faktu, iż uzyskana różnica QALY pomiędzy porównywanymi interwencjami zmalała w większym stopniu niż oszacowane koszty.

Największy wpływ na zmniejszenie wartości wskaźnika ICUR miał scenariusz, w którym zmieniono czas leczenia NIVO z czasu do progresji (średnio 47,5 tyg.) na 96 tygodni (średnio 31 tyg.). Powyższa zmiana spowodowała obniżenie wartości wskaźnika ICUR o 29%.

W żadnym z ww. przypadków wnioskowanie o efektywności kosztowej ocenianej technologii nie uległo zmianie (brak efektywności kosztowej).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W rekomendacji CADTH zwrócono uwagę, iż użyteczności stanów zdrowia (dla wszystkich stanów w modelu przyjęte w analizie były wysokie jak na populację chorych z zaawansowanym rakiem płuca i zbyt zbliżone do wartości obserwowanych w populacji ogólnej.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Ekstrapolacja danych z okresu 24 miesięcy (dane z badania) na dożywotni horyzont czasowy analizy (20-letni) może ograniczać wnioskowanie na temat efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej.
- W modelu ekonomicznym koszt monitorowania pacjenta rozliczany był pojedynczymi kosztami badań, nie zaś ryczałtem (zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ). Parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości i nie wpływa na wnioskowanie.
- W toku postępowania weryfikacyjnego ukazało się nowe Obwieszczenie MZ, zawierające niższą cenę docetakselu, w związku czym Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzone obliczenia własne zawierały cenę docetakselu zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dn. 26.04.2016r.

Zgodnie z oszacowaniami uwzględniającymi zmianę ceny komparatora, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 301 427 zł/QALYG przy uwzględnieniu RSS.

Ponadto przeprowadzono oszacowania uwzględniające średnią wartość użyteczności z publikacji odnalezionych przez wnioskodawcę dla chorych z zaawansowanym NDRP (dla stanu całkowita odpowiedź na leczenie 0,61183, choroba stabilna 0,59505, progresja choroby 0,3868).

Zgodnie z oszacowaniami uwzględniającymi ww. użyteczności, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 558 112 zł/QALYG bez RSS i 468 873 zł/QALYG z RSS.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

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

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie NIVO po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 762, 765, 769 osób w kolejnych latach finansowania.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą 74,3 mln zł w I roku, 140,6 mln zł w II roku i 175,7 mln zł w III roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio 60,8 mln zł, 115,8 mln zł i 145,4 mln zł w pierwszych 3 latach refundacji.

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oszacowane wyniki inkrementalne przy uwzględnieniu RSS wyniosą od 61 mln zł w I roku refundacji do 145 mln zł w III roku refundacji. Natomiast bez uwzględnienia proponowanego RSS wyniosą inkrementalnie od 74 mln zł w I roku refundacji do 1756 mln zł w III roku refundacji.

W wariantcie minimalnym analizy bez RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 55,7 mln zł, 105,5 mln zł, 131,8 mln zł w kolejnych latach (z RSS 45,6 mln zł, 86,9 mln zł, 109,1 mln zł).

W wariantcie maksymalnym analizy bez RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 92,9 mln zł, o 175,8 mln zł, 219,7 mln zł w kolejnych latach (z RSS 76,0 mln zł, 144,8 mln zł, 181,8 mln zł).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało przeprowadzone z uwzględnieniem danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz opinii ekspertów klinicznych. Należy mieć na uwadze duże rozbieżności w opiniach ekspertów. Zgodnie z uzyskanymi danymi liczebność populacji szacowana jest na 300-2000 osób, co ma istotny wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego. Ponadto dane z KRN uwzględniały jedynie nowe zachorowania na raka płuca, a nie liczebności całkowitej populacji uwzględniającej średni czas terapii I linii i przeżycie pacjentów, u których zdiagnozowano raka płuca w latach poprzednich.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W toku postępowania weryfikacyjnego ukazało się nowe Obwieszczenie MZ, zawierające niższą cenę docetakselu, w związku z czym Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

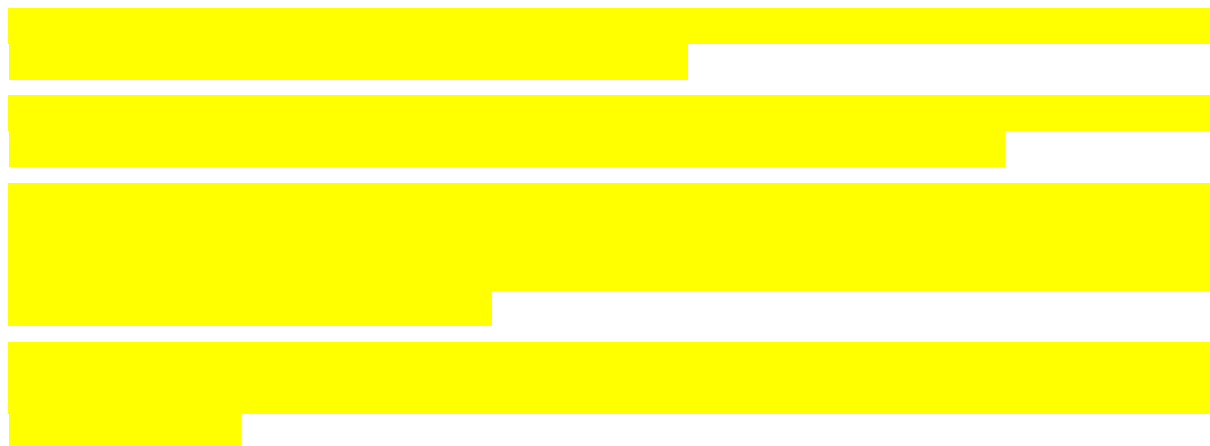
Obliczenia własne Agencji

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ dotyczących liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10 C34 w poszczególnych latach z okresu 2010-2015, wykonano prognozę liczby chorych na lata 2016-2018. Na podstawie przyjętych w analizie wnioskodawcy danych dotyczących odsetka pacjentów z NDRP, postacią płaskonabłonkową, zaawansowaną, kwalifikujących się do leczenia I i II linii oraz do terapii NIVO oszacowano liczbę pacjentów, która może kwalifikować się do terapii NIVO.

Wyniki oszacowań znacznie odbiegają od oszacowań wnioskodawcy i wskazują liczebność populacji docelowej na poziomie 2 800, 2 850, 2 910 osób w kolejnych latach analizy.

Zmiana liczebności populacji może skutkować obciążeniem budżetu płatnika publicznego o dodatkowe 223 mln zł, 429 mln zł, 544 mln zł w kolejnych latach refundacji przy uwzględnieniu RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

- Należy zwrócić uwagę na zasadność oznaczania stężenia kreatyniny, mocznika, bilirubiny, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy kwasu mlekowego, sodu, potasu, magnezu, wapnia, aminotransferazy, TSH. W ramach monitorowania leczenia. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Opdivo nie wskazano parametrów niezbędnych do oznaczenia w czasie terapii niwolumabem. Natomiast z opinii ekspertów klinicznych wynika, że brak jest zasadności co do oznaczenia aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego. Pozostałe parametry mogą mieć swoje uzasadnienie w monitorowaniu działań niepożądanych.
- W odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do programu należy zwrócić uwagę na zasadność oznaczania zarówno stężenia kreatyniny, jak i klirensu kreatyniny. Zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów klinicznych klirens kreatyniny jest dokładniejszym wskaźnikiem czynności nerek niż stężenie kreatyniny. Jednak należy również zwrócić uwagę, iż zgodnie z zapisem ChPL zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego lub zaburzenie czynności nerek u większości pacjentów występuje z bezobjawowym zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy. Dodatkowo w części „Badania przy kwalifikacji do leczenia” wymieniono jedynie oznaczenia stężenia kreatyniny nie wymieniono natomiast oznaczenia klirensu kreatyniny.
- W odniesieniu do kryteriów wyłączenia z programu należy dokładnie określić czas trwania pogorszenia stanu chorego.
- W odniesieniu do ważności badań diagnostycznych wykonywanych przy monitorowaniu leczenia należy zwrócić uwagę, że zgodnie z protokołem badania CheckMate-017 badania ważne były 5 dni. Ponadto wykonywanie badań przed każdym podaniem leku oznacza, iż m.in. oznaczenie poziomu TSH wykonywane ma być co 2 tyg. natomiast zgodnie z protokołem w trakcie badania poziom TSH oznaczany był co 6 tyg.

Poza powyższymi Prezes Agencji nie widzi konieczności zmian w proponowanym programie lekowym.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być wprowadzenie na rynek odpowiedników dla adalimumabu, cetuksymabu, etanerceptu, paliwizumabu, rytuksymabu, trastuzumabu.

Oszczędności w 3 letnim horyzoncie oszacowano łącznie na 518 mln zł, przy dodatkowym obciążeniu budżetowym związanym z finansowaniem NIVO w docelowej populacji chorych w kolejnych 3 latach analizy równym 488 mln zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych (National Comprehensive Cancer Network 2016, National Cancer Institute 2015, American Society of Clinical Oncology 2015, European Society of Medical Oncology 2014, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, Zalecenia polskich ekspertów 2014, Cancer Care Ontario 2002, 2006, 2012, National Institute for Health and Care Excellence 2011) wskazujących postępowanie w ramach II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Do najczęściej rekomendowanych terapii należą m.in. docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib, leczenie chirurgiczne, radiochemioterapia oraz leczenie oparte o związki platyny.

Jedynie w rekomendacji NCCN 2016 wskazano NIVO jako zalecaną opcję terapeutyczną w II linii leczenia. Powyższe może wynikać z faktu, iż pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Opdivo wydano 19.06.2015 r.

Odnaleziono także 1 pozytywną warunkowo rekomendację refundacyjną pan-Canadian Oncology Drug Review (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) z 2016 roku. W rekomendacji wskazuje się zasadność finansowania nivolumabu pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.04.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLA.4600.123.2016.PB.A), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 63/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”, 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”
3. Raport nr OT.4351.16.2016Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych Data ukończenia: 1 lipca 2016 r.