

# **Aneks do analiz HTA**

**Niwolumab (Opdivo®)**

**w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub  
przerzutowego  
niedrobnokomórkowego raka płuca  
o typie innym niż płaskonabłonkowy**

**Uzupełnienie analiz HTA względem  
wymagań minimalnych**



Warszawa

luty 2017



## **Spis treści**

<b>1 Uwaga nr 1 .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Uwaga nr 2 .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Uwaga nr 3 .....</b>	<b>6</b>
<b>4 Uwaga nr 4 .....</b>	<b>7</b>
<b>5 Komentarz 1 .....</b>	<b>8</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>13</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>14</b>

## 1 Uwaga nr 1

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.”*

Niwolumab zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. W ChPL nie został wskazany typ raka płuca w zależności od typu histologicznego. Zgodnie z badaniami klinicznymi, będącymi podstawą rejestracji ww. wskazania, skuteczność niwolumabu została uwodniona zarówno w raku o typie płaskonabłonkowym jak i innym niż płaskonabłonkowy.

Ograniczenie populacji do chorych na raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy wskazane we wniosku refundacyjnym wynika z różnic w schematach leczenia raka płuca, w których są rozróżniane typy nowotworów oraz dodatkowo z historycznej sekwencyjności rejestracji wskazań dla poszczególnych typów raka płuca.

W przeglądzie systematycznym w ramach strategii wyszukiwania skoncentrowano się na **głównych kryteriach włączenia i wykluczenia zdefiniowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego priorytetyzując czułość wyszukiwania.**

W głównym badaniu klinicznym, zidentyfikowanym w ramach przeglądu (badanie *CheckMate 057*), populacja chorych odpowiada chorym opisanym programem lekowym. W kryteriach włączenia do programu uwzględniono dodatkowe warunki m.in. laboratoryjne, które odpowiadają zapisom w ChPL, maksymalizując bezpieczeństwo stosowania leku. W publikacjach z badań klinicznych (niezależnie od analizowanego problemu decyzyjnego) tak szczegółowe dane co do kwalifikacji chorych do leczenia nie są dostępne i ich formalne uwzględnienie (np. limit liczby leukocytów czy określone stężenia bilirubiny całkowitej) wykluczyłyby możliwość włączenia jakiegokolwiek dowodu naukowego na etapie selekcji informacji.

## 2 Uwaga nr 2

*„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt I Rozporządzenia). W analizach pominięto istotne parametry mogące mieć wpływ na wyniki analizy - m. in. nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji w badaniach klinicznych.”*

Określenie zakresów zmienności wszystkich wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań w analizie ekonomicznej przedstawiono w tabeli 45 na stronie 74 oraz w tabeli 46 na stronie 76 dokumentu Analiza ekonomiczna<sup>1</sup>.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0) horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.<sup>2</sup> Stąd, w ramach analizy przeprowadzona została ekstrapolacja wyników, pomimo że jest związana z niepewnością (adresowaną m. in. w ramach analizy probabilistycznej), jednak jest to powszechnie stosowana metoda zarówno w ramach analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT jak i analiz przedkładanych zagranicznym agencjom HTA, w tym agencji NICE.

Mając na uwadze powyższe, rozpatrywanie horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji klinicznej wydaje się nie być zasadne i byłoby jednocześnie sprzeczne z powyższymi zapisami.

Co ważne, w przypadku immunoonkologii kluczowe znaczenie mają długoterminowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, które w przypadku niwolumabu kształtują się na poziomie 39% po 18 miesiącach (dane opublikowane<sup>3</sup>) i około 15% po 27 miesiącach (dane nieopublikowane; patrz Analiza ekonomiczna<sup>1</sup>). Stąd podobnie jak w innych wskazaniach dodatkowa wartość niwolumabu płynie z możliwości uzyskania długoletnich przeżyć, a przyjęcie horyzontu czasowego analizy zgodnego z czasem obserwacji klinicznej, nie pozwoliłoby uwzględnić wszystkich istotnych różnic wyników zdrowotnych oraz kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

Ponadto, należy zauważyć, iż obowiązujący w Polsce próg opłacalności jest zdefiniowany dla całkowitych efektów zdrowotnych generowanych przez daną interwencję. W szczególności, w przypadku leków stosowanych w chorobach przewlekłych do tak zdefiniowanego progu opłacalności należy odnosić wyniki modelu uzyskane w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki uzyskane dla choroby przewlekłej w krótszym horyzoncie czasowym należałoby odnosić do innego, znacznie wyższego progu opłacalności, który nie został zdefiniowany.

### 3 Uwaga nr 3

*„Brak jest jednoznacznego oszacowania populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). W tekście analizy problemu decyzyjnego (str. 27) wnioskodawca wskazuje, że rak niepłaskonabłonkowy występuje u 60% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, co jest zgodne ze wskazanymi źródłami. Natomiast w tabeli (str. 29 APD oraz str. 29 BIA) i w modelu farmakoekonomicznym, odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP określono na 40%, co ma oczywisty wpływ na wielkość szacowanej populacji. Konieczne jest wyjaśnienie w tym zakresie.”*

Zgodnie ze wskazanymi źródłami<sup>4,5,6,7</sup> najczęściej podaje się, że rak niepłaskonabłonkowy może występować u 60% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przy czym eksperci zaproszeni w ramach panelu wskazali, że wartość ta jest przeszacowana. Tym samym **w analizach przyjęto odsetek chorych na poziomie 40%**, uznany za najbliższy aktualnej obserwacji sytuacji epidemiologicznej w Polsce, zgodnie z najlepszą wiedzą uznanych klinicystów z wiodących ośrodków leczenia raka płuca:



## 4 Uwaga nr 4

*„Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, ale analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).”*

Zgodnie z uzasadnieniem kwalifikacji do grupy limitowej opisanym w rozdziale w rozdziale 2 (str. 13; Uzasadnienie grupy limitowej i ceny) Analizy ekonomicznej<sup>1</sup>: „wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla niwolumabu finansowanego **w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego”**.

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).<sup>8</sup> Stąd **wnioskowane warunki objęcia refundacją nie obejmują tworzenia nowej grupy limitowej**.

## 5 Komentarz 1

*„Zwracam się również z uprzejmą prośbą o aktualizację analizy ekonomicznej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności w związku z publikacją na stronie internetowej GUS informacji o obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014, zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 w Polsce określony został na kwotę 43 334 zł, a tym samym obowiązujący próg opłacalności wynosi obecnie 130 002 zł.”*

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 130 002 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Oszacowanie przeprowadzono dla:

- perspektywy NFZ z RSS.
- perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.
- perspektywy NFZ bez RSS.
- perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.



Tab. 1. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
BC					
1					
2					
3					
4A					
4B					
4C					
5A					
5B					
6					
7A					
7B					
7C					
8A					
8B					
8C					
9A					
9B					
10A					
10B					
10C					
11					

**Tab. 2. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.**

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
BC					
1					
2					
3					
4A					
4B					
4C					
5A					
5B					
6					
7A					
7B					
7C					
8A					
8B					
8C					
9A					
9B					
10A					
10B					
10C					
11					

Tab. 3. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez RSS.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
BC					
1					
2					
3					
4A					
4B					
4C					
5A					
5B					
6					
7A					
7B					
7C					
8A					
8B					
8C					
9A					
9B					
10A					
10B					
10C					
11					

**Tab. 4. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
BC					
1					
2					
3					
4A					
4B					
4C					
5A					
5B					
6					
7A					
7B					
7C					
8A					
8B					
8C					
9A					
9B					
10A					
10B					
10C					
11					

## **Spis tabel**

Tab. 1. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS.....	9
Tab. 2. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS. ....	10
Tab. 3. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez RSS.....	11
Tab. 4. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	12

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza ekonomiczna. Warszawa, wrzesień 2016.
- <sup>2</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016.
- <sup>3</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
- <sup>4</sup> Interna Szczeklika 2015. Redaktor prowadzący: Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- <sup>5</sup> American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2016.  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>6</sup> Rzyman W. Rak płuca. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/W.Rzyman%20-%20RAK%20PLUCA.pdf> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>7</sup> Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, Wójcik-Klikiewicz B, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory/J.Oncol*. 2011;61(6):554-562.
- <sup>8</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.