



Rekomendacja nr 23/2017

z dnia 13 kwietnia 2017r.

**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
o sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, w ramach
programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu
(ICD-10 - C 34)”**

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, koncentrat o sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml,

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Wyniki analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że przedziały ufności dla ww. punktów końcowych nachodzą na siebie co mogłoby sugerować brak różnic istotnych klinicznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Brak jest dowodów na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany dla przeżycia całkowitego.

Podkreślenia wymaga także fakt, że w ramach analizy uzyskano wyniki, które wskazują, że chorobę stabilną raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie niwolumabu a progresja



choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie wnioskowanej technologii medycznej, co sugerowałoby gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorem w zakresie tych punktów końcowych. Natomiast w zakresie obiektywnych odpowiedzi ich odsetek jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu.

Ponadto, analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność, takimi jak: wyniki skuteczności pochodziły z 1 randomizowanego badania klinicznego bez zaślepienia, wyniki dla 24 miesięcznego okresu obserwacji z plakatu konferencyjnego, zaś jakość życia stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z wiarygodnością kliniczną wymodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu niwolumabu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność niwolumabu względem komparatora (w ramieniu docetakselu wszyscy pacjenci umierają po ok. 5,70 latach, zaś w ramieniu niwolumabu pewien odsetek pacjentów żyje aż do końca 20-letniego horyzontu czasowego), co jest wysoce niewiarygodne biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości [redacted] mln zł, [redacted] mln zł i [redacted] mln zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są jeszcze wyższe. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania dotyczące liczebności populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po jej objęciu refundacją, jak również procent przejęcia rynku zostały oparte o opinie ekspertów zatem stanowią dane obarczone niepewnością i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji.

Podkreślić należy fakt, iż 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 użyteczności 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:

- [redacted] Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, cena zbytu netto: [redacted]
- [redacted] Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat 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 niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”. 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 wynosiły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67/100 000.

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 doszczętnej resekcji miąższu 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 gefitynib, . Należy przy tym zaznaczyć, że leki te są zalecane w różnych grupach chorych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są:

- w ramach chemioterapii:
 - karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreatyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.0;
- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - I lub II linia leczenia:
 - pemetreksed - w ramach grupy limitowej 1034.0;
 - gefitynib – w ramach grupy limitowej 1087.0.;
 - erlotynib – w ramach grupy limitowej 1085.0;
 - II lub III linia leczenia:
 - kryzotynib – w ramach grupy limitowej 1151.0

- w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)” w I linii stosowany jest afatynib.

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 lub 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.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin

Wskazanie rejestracyjne wymienione w pozycji drugiej jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, choć w przypadku programu zostało doprecyzowane jako leczenie raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny. Wnioskowany program lekowy wprowadza także inne zastrzeżenia (m.in. stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1, brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1, szczegółowe wartości parametrów warunkujące prawidłową czynność układu krwiotwórczego, nerek oraz wątroby) dla populacji docelowej.

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 (DTC). Do analizy włączono:

- 1 randomizowane badanie CheckMate 057 (NCT01673867). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 582 osoby, zaś okres obserwacji 24 miesiąca. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad (brak zaślepienia w badaniu). Zgodnie z oceną wiarygodności badań wg Cochrane badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu wykonania związanego z brakiem zaślepienia oraz błędem publikacji ze względu na brak wyników dot. jakości życia. Pozostałe parametry badania w skali Cochrane cechowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędu

- 1 badanie kliniczne I fazy bez grupy kontrolnej CheckMate 003 (NCT00730639) (włączone do analizy dodatkowej), którego celem było ustalenie dawkowania niwolumabu u pacjentów z różnymi typami nowotworów (zaawansowany NDRP, czerniak, rak nerki, rak jelita grubego oraz oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, NIVO podawano w różnych dawkach: 0,1 mg/kg mc. - 10,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 129 osób, zaś okres obserwacji wynosił 39 miesięcy. Badanie zostało ocenione na 1/5 punktów w skali Jadad (brak zaślepienia w badaniu, niewłaściwy opis metody randomizacji).

Skuteczność kliniczna

Badanie CheckMate 057

W badaniu CheckMate 057 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka zgonu odpowiednio o:
 - 27% po min. 13,2 mies. obserwacji, HR (iloraz hazardów, *ang. hazard ratio*) (95% CI)= 0,73 [0,59; 0,89];
 - 28% po min. 17,2 mies. obserwacji, HR (95% CI)= 0,72 [0,60; 0,88];
 - 25% po min. 24 mies. obserwacji, HR (95% CI)= 0,75 [0,63; 0,91];
 - 34% w populacji bez mutacji w genie EGFR po min. 13,2 mies. obserwacji, HR (95% CI)= 0,66 [0,51; 0,86];
- wyższe o 31% prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy w grupie NIVO, RR (ryzyko względne, *ang. relative risk, risk ratio*) (95% CI) = 1,31 [1,09; 1,57];
- wyższe o 69% prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy w grupie NIVO, RR (95% CI) = 1,69 [1,31; 2,18];
- wyższe o 84% prawdopodobieństwo przeżycia 24 miesięcy w grupie NIVO, RR (95% CI) = 1,84 [1,33; 2,53];
- zmniejszenie ryzyka zgonu w populacjach z ekspresją liganda receptora programowanej śmierci PD-L1 odpowiednio o:
 - dla okresu obserwacji min. 13,2 mies.
 - 41% przy ekspresji PD-L1 \geq 1%: HR (95% CI)=0,59 [0,43; 0,82],
 - 57% przy ekspresji PD-L1 \geq 5%: HR (95% CI)=0,43 [0,30; 0,63],
 - 60% przy ekspresji PD-L1 \geq 10%: HR (95% CI)=0,40 [0,26; 0,59];
 - dla okresu obserwacji min. 24 mies.
 - 38% przy ekspresji PD-L1 \geq 1%: HR (95% CI)=0,62 [0,47; 0,83],
 - 52% przy ekspresji PD-L1 \geq 5%: HR (95% CI)=0,48 [0,34; 0,68],
 - 57% przy ekspresji PD-L1 \geq 10%: HR (95% CI)=0,43 [0,30; 0,62];
- ponad dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby lub zgonu 12 mies. u pacjentów stosujących NIVO, RR (95% CI)=2,37 [1,50; 3,76];
- ponad 11-krotnie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby lub zgonu 24 mies. u pacjentów stosujących NIVO, RR (95% CI)=11,59 [3,60; 37,25];
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby w populacjach z ekspresją liganda receptora programowanej śmierci PD-L1 dla okresu obserwacji min. 13,2 miesiące:

- 30% przy ekspresji PD-L1 \geq 1%: HR (95% CI)=0,70 [0,53; 0,94],
- 46% przy ekspresji PD-L1 \geq 5%: HR (95% CI)=0,54 [0,39; 0,76],
- 48% przy ekspresji PD-L1 \geq 10%: HR (95% CI)=0,52 [0,37; 0,75];
- wyższe o 54% prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO, RR(95% CI) =1,54 [1,05; 2,27];
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO w populacjach z ekspresją liganda receptora programowanej śmierci PD-L1 dla okresu obserwacji 13,2 mies.:
 - 2,5-krotnie przy ekspresji PD-L1 \geq 1%: RR (95% CI)=2,53 [1,47; 4,36],
 - blisko 3-krotnie przy ekspresji D-L1 \geq 5%: RR (95% CI)=2,80 [1,51; 5,17],
 - blisko 3-krotnie przy ekspresji PD-L1 \geq 10%: RR (95% CI)=2,94 [1,55; 5,58].

Różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie odpowiedzi na leczenie zanotowano:

- chorobę stabilną raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (RR=0,60 [95% CI: 0,47; 0,76],
- progresja choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (RR=1,51 [95% CI: 1,21; 1,88].

Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy technologiami odnotowano w zakresie:

- przeżycia całkowitego w subpopulacjach z mutacją w genie EGFR i w subpopulacjach w których nie raportowano mutacji w genie EGFR;
- przeżycia całkowitego w populacjach z ekspresją PD-L1: <1%, <5% oraz <10%;
- przeżycia wolnego od progresji w okresie obserwacji min. 13,2 mies. i 24 mies.;
- najlepszej częściowej, całkowitej i niemożliwej do określenia odpowiedzi na leczenie;
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacjach z ekspresją PD-L1: <1%, <5% oraz <10%.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz w skali VAS. Był to jednak jedynie tzw. eksploracyjny punkt końcowy, dla którego nie podano wyników w publikacjach. Wyniki eksploracyjnych punktów końcowych należy interpretować z ostrożnością (w związku z tym, że badanie nie było projektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie). Zgodnie z przytoczonymi wynikami, jakość życia zmierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D jest wyższa w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby.

W badaniu dokonano także oceny domeny objawowo-specyficznej (*Average Symptom Burden Index*, ASBI) w skali LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*), która ocenia intensywność 6 objawów choroby: jadłowstrętu, zmęczenia, kaszlu, duszności, krwiotłucia i bólu w skali od 0 do 100, gdzie 0 jest najlepszym, a 100 najgorszym możliwym wynikiem. Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*, MID) wynosi 10. W grupie niwolumabu obserwowano poprawę objawów choroby w skali LCSS ASBI względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie docetakselu – pogorszenie. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu pod względem częstości występowania poprawy objawów według skali LCSS ASBI w 12 tygodniu badania na podstawie MID (RR=0,91 [95% CI: 0,65; 1,27], p=ns).

Badanie CheckMate 003

W badaniu CheckMate 003 zanotowano następujące wyniki dla poszczególnych punktów końcowych dla grupy pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjmujących niwolumab w dawce zgodnej z ChPL, tj. 3 mg/kg mc :

- Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 mies. Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok, 2 lata i 3 lata wyniósł odpowiednio 62%, 48% i 24%.
- Odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 6 miesięcy, 1 rok i 2 lata wyniósł odpowiednio 42%, 30% i 0%.
- Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 26%, a mediana czasu trwania odpowiedzi – 13,6 mies.

Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- dla okresu obserwacji 13,2 mies.
 - zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia łącznie,
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (także 3-4 stopnia),
 - nudności,
 - biegunki,
 - niedokrwistości,
 - obrzęku obwodowego,
 - bólu mięśni,
 - parestezji,
 - neuropatii obwodowej,
 - zaburzenia smaku,
 - zapalenia jamy ustnej,
 - zapalenia błon śluzowych,
 - rumienia,
 - łysienia,
 - łzawienia,
 - neutropenii (także 3-4 stopnia),
 - zmniejszonej liczby neutrofilii (także 3-4 stopnia),
 - gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia),
 - ciężkiej gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia),
 - leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczby leukocytów;
- dla okresu obserwacji 24 miesiące
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (także 3-4 stopnia),

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia łącznie,
- łysienia,
- niedokrwistości,
- astenii,
- biegunki,
- zmęczenia,
- gorączki neutropenicznej,
- leukopenii,
- bólu mięśni,
- nudności,
- neutropenii,
- obrzęku obwodowego.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- dla okresu obserwacji 13,2 mies.
 - bólu mięśniowo-szkieletowego,
 - bólu pleców,
 - wysypki,
 - świądu,
 - progresji nowotworu złośliwego (także 3-4 stopnia),
 - suchości skóry,
 - niedoczynności tarczycy,
 - podwyższonego poziomu ALAT oraz niepokoju

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących łącznie u $\geq 5\%$ pacjentów w minimalnym okresie obserwacji 13,2 mies. terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem wiązała się z istotnie statystycznie:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych łącznie (także 3-4 stopnia),
 - zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia,
 - zmęczenia (także 3-4 stopnia),
 - nudności,
 - astenii,
 - biegunki,
 - obrzęku obwodowego,
 - bólu mięśni,
 - niedokrwistości,
 - zaburzenia smaku,

- parestezji,
 - bólu,
 - neuropatii obwodowej,
 - zapalenia jamy ustnej,
 - zapalenia błon śluzowych,
 - łzawienia,
 - łysienia,
 - zmniejszonej liczby neutrofilii (także 3-4 stopnia),
 - neutropenii (także 3-4 stopnia),
 - gorączki neutropenicznej (także 3-4 stopnia),
 - leukopenii (także 3-4 stopnia) oraz zmniejszonej liczby leukocytów.
- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - wysypki,
 - świądu,
 - niedoczynności tarczycy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo, stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z takimi działaniami niepożądanymi jak uczucie zmęczenia (32%), wysypka (18%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (13%).

W ChPL Opdivo wskazano również, że działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często i często są m.in.: neutropenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zespół suchego oka, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zapalenie stawów, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), 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, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała.

Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała dotychczas 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa niwolumabu. Wszystkie komunikaty informowały o możliwości wystąpienia zapalenia płuc, zapalenia jelita grubego, zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek, wysypki, zapalenia mózgu i innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w wyniku stosowania niwolumabu, jak również reakcji na wlew oraz komplikacji allo-HSCT po stosowaniu niwolumabu. Wszystkie wymienione ostrzeżenia znajdują się w ChPL niwolumabu.

Ponadto baza ADR Reports (European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports) dostarcza danych dotyczących 4,996 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leków Opdivo (do lutego 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2016 pacjentów [40,4%]), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (872 pacjentów [17,5%]) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (833 pacjentów [16,7%]).

Ograniczenia analizy

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

- Porównanie skuteczności NIVO vs DTC zostało oparte o 1 badanie RCT, które charakteryzowało się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu związanego z brakiem zaślepienia oraz błędem publikacji ze względu na brak wyników dot. jakości życia.
- Zgodnie z wynikami badania CheckMate 057 zastosowanie niwolumabu w porównaniu z terapią docetakselem w analizowanym wskazaniu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, ale zysk w stosunku do docetakselu wynosi 2,8 miesiąca (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii określił go jako „stosunkowo niewielki liczbowo”). Należy także zwrócić uwagę, że podane dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przedziały ufności nachodzą na siebie, co może sugerować braku istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami. Ponadto w przypadku przeżycia wolnego od progresji w ogóle nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie.
- Jakość życia w badaniu CheckMate 057 była jedynie eksploracyjnym punktem końcowym. Punkty takie mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności badanego leku i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego. Badania nie są projektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w eksploracyjnych punktach końcowych pomiędzy terapią badaną i komparatorem. Ponadto wyniki z zakresu jakości życia nie zostały opublikowane, są dostępne tylko dla wnioskodawcy, wobec czego niemożliwe jest ich prawidłowe zweryfikowanie.
- Wyniki najdłuższego okresu obserwacji z badania dotyczą okresu 24 miesięcy, jednak zostały one zaczerpnięte z plakatu konferencyjnego, co wpływa na ograniczenie ich wiarygodności. Brak jest natomiast długoterminowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu. Ponadto nie są dostępne dane, które pozwalają ocenić co dzieje się z pacjentem po odstawieniu leczenia niwolumabem. Dodatkowo raportowane krzywe przeżycia wskazują na dużą ilość danych cenzurowanych.
- Badanie CheckMate 003 włączone jako dodatkowe źródło danych zawiera tylko niewielki procent pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do populacji wnioskowanej. W badaniu tym brali udział pacjenci z czerniakiem, NDRP (zarówno płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym), opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, rakiem nerki oraz zaawansowanym rakiem jelita grubego i to przyjmujący różne dawki niwolumabu. Publikacje do badania CheckMate 003 nie rozdzielają wyników na szczegółowe subpopulacje, w związku z czym wyniki badania należy interpretować jako nieodnoszące się wprost do populacji wnioskowanej.

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

- Charakterystyka pacjentów w badaniu oraz pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego różni się w zakresie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (który w programie lekowy nie został określony), potwierdzenia braku występowania mutacji aktywującej genu EGFR oraz poziomu ekspresji PD-L1.
- W badaniu w ramieniu niwolumabu 24% pacjentów w rzeczywistości kontynuowało leczenie po wstępnym stwierdzeniu progresji. Mogło to mieć wpływ na uzyskiwane wyniki oraz jest niezgodne z zapisami programu lekowego w którym pacjent otrzymuje leczenie do progresji choroby.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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 próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 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 użyteczności kosztowej NIVO przeprowadzono względem DTC, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w dożywotnym (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent+NFZ). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne (tj. koszty interwencji, podania leków, monitorowania, najlepszej terapii wspomagającej, opieki końca życia, leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIVO w miejsce DTC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania NIVO vs DTC wyniósł [redacted] z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz 512 513 zł/QALYG bez uwzględnienia RSS. W perspektywie NFZ wyniki są zbliżone.

Oszacowane wartości znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego niwolumab nie jest technologią kosztowo-użyteczną.

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku wynoszą z perspektywy wspólnej:

- 487,19 zł w przypadku opakowania 40 mg;
- 1 217,97 zł w przypadku opakowania 100 mg.

Proponowana cena zbytu netto opakowania niwolumabu to [redacted] w przypadku opakowania 40 mg oraz [redacted] w przypadku opakowania 100 mg, a zatem cena proponowana jest znacznie wyższa od progowej. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o [redacted]. Nawet przy uwzględnieniu propozycji RSS konieczne jest dalsze obniżenie ceny o [redacted] aby osiągnąć cenę progową.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania NIVO vs. DTC wskazała, że niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z wariantów analizy wrażliwości.

Wartość współczynnika ICUR rośnie najznacznie (o 32% - do kwoty 677 669 zł w wariacie bez RSS i [redacted] w wariacie z RSS) przy przyjęciu wartości użyteczności z publikacji Asukai 2010. O 28% ICUR rośnie w przypadku przyjęcia alternatywnego rozkładu dla krzywej przeżycia całkowitego.

Największy spadek wartości ICUR (o 51% - do kwoty 253 188 zł w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS) ma miejsce w przypadku skrócenia czasu leczenia niwolumabem do maksymalnie 96 tyg. Spadek wynosi 19% w przypadku zmiany stopy dyskontowej na 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Jednak w przypadku każdej z symulacji koszt stosowania niwolumabu jest wyższy niż koszt stosowania docetakselu. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem docetakselu wynosi 0% (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Modelowanie oparto o wyniki analizy klinicznej, zatem ograniczenia analizy skuteczności mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej;
- Ekstrapolacja wyników skuteczności wskazuje, że odsetek pacjentów z kohorty niwolumabu żyjących po 20-latach wynosi 2% (odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 11%, a 10-letnich 4%). Takie wyniki podają pod wątpliwość ich kliniczną wiarygodność. Biorąc pod uwagę, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych z rakiem płuca wynosi ok. 10%, zaś u chorych w stadium IV (z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, zaś przeżycia 2-letnie sięgają kilku procent, Wyniki uzyskane w ramach modelowania sugerują, że różnica w odsetku przeżyć pomiędzy niwolumabem a docetakselem wynosi ponad 10% (poza pierwszym rokiem) do 5 roku, po czym w ramieniu docetakselu wszyscy pacjenci umierają (po ok. 5,70 roku), a w ramieniu niwolumabu pewien odsetek pacjentów żyje aż do końca 20-letniego horyzontu czasowego. Wynika stąd, że model sugeruje, że dzięki stosowaniu ocenianej interwencji możliwe jest spowolnienie progresji choroby i przywrócenie niewielkiego odsetka pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca do normalnego życia. Założenie takie nie ma jednak swojego uzasadnienia w ramach analizy klinicznej. Niepewność związana z koniecznością ekstrapolacji krzywych jest tym bardziej newralgiczna, że zysk QALY generowany przez model w 2-letnim horyzoncie czasowym (dla którego są dostępne dowody naukowe) wynosi 0,14, podczas gdy w horyzoncie 20-letnim jest to 0,81 QALY;
- W opisie analizy nie podano żadnych informacji w jaki sposób szacowano śmiertelność bazową w modelu. Nie podjęto tematu potencjalnego zwiększenia śmiertelności w związku z zaawansowanym rakiem płuca. Dane NFZ wskazują, że w 2016 r. średni wiek pacjentów z rakiem płuca wynosił 66 lat (w modelu 62 lata), a odsetek kobiet 38% (w modelu 45%). Te czynniki też wpływają na szacunki śmiertelności;
- Modelowanie przebiegu krzywej dla okresu 36 miesięcy uzasadniano wynikami badania CheckMate 003. Należy mieć jednak na uwadze, że zestawianie wyników badania CheckMate 003 z wynikami badania CheckMate 057 jest niewiarygodne ponieważ uczestniczyły w nich heterogeniczne populacje, a badanie CheckMate 003 jest badaniem jednoramiennym o niewielkiej liczebności badanych pacjentów (37 osób w ramieniu przyjmującym właściwą dawkę NIVO). Dane dla 36 miesięcy są szczególnie niewiarygodne, gdyż liczba pacjentów w badaniu wynosiła wówczas 5 osób;
- Wynik dla przeżycia wolnego od progresji choroby nie był istotny statystycznie, mimo to oparto się na PFS w ramach modelowania, co jest niezgodne z wytycznymi AOTMiT;
- w tekście analizy wnioskodawca podał niewłaściwą cenę hurtową brutto za 1 mg niwolumabu z RSS ([REDACTED] zł zamiast [REDACTED] zł). Koszt docetakselu wg cen produktów z obwieszczenia MZ ważony liczbą zrefundowanych opakowań wg danych DGL wnioskodawca oszacował na 5,55 zł za 1 mg. Nie przedstawiono szczegółów tych wyliczeń

umożliwiających weryfikację. Obliczenia własne Agencji na podstawie najnowszego komunikatu DGL sugerują, że cena 1 mg docetakselu to 4,95 zł.

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

- wątpliwości budzi także kwestia szacowania kosztów podania leków. Jeżeli chodzi o odsetki chorych przyjmujących leki w określonym trybie (np. w ambulatorium czy w ramach hospitalizacji), odsetki dla niwolumabu, docetakselu i [redacted] podane w analizie wnioskodawcy nie sumują się do 100% (lecz przekraczają tę wartość). Dodatkowo w tekście analizy podano niespójne informacje co do sposobu podawania docetakselu (w ramach: [redacted] Jeżeli przyjąć, że w 100% podanie ma miejsce w ramach [redacted] wówczas koszt podania wynosi [redacted] zł zamiast [redacted] zł, jak przyjął wnioskodawca (sposób wyznaczenia tego kosztu też budzi wątpliwości). Ma to niewielki wpływ na wyniki.

Obliczenia własne Agencji

Krzywe przeżycia

Biorąc pod uwagę wątpliwości związane z modelowaniem przeżycia w analizie efektywności i generowanym w ten sposób zysku QALY, przeprowadzono obliczenia własne dla horyzontów czasowych wynoszących 5, 3 i 2 lata.

W pięcioletnim horyzoncie czasowym wartość współczynnika ICUR (w wariancie bez RSS) przekracza 650 tys. zł, w horyzoncie 3-letnim 900 tys. zł, a w horyzoncie 2-letnim 1,35 mln zł - aby osiągnąć użyteczność kosztową cenę leku należy wtedy obniżyć o [redacted].

Koszty docetakselu

Obliczenia Agencji na podstawie najnowszego komunikatu DGL sugerują, że cena 1 mg docetakselu to 4,95 zł. Jeżeli natomiast uwzględnić ceny z DGL (a nie tylko wagi) spadek ceny za 1 mg docetakselu jest znaczny – do 0,91 zł.

Przy przyjęciu ceny docetakselu w wysokości 4,95 zł za 1 mg w wariancie bez RSS w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR rośnie do 513 285 zł/QALYG, natomiast w wariancie z RSS – gdy dla docetakselu zostanie również uwzględniona cena z DGL – ICUR wynosi [redacted]/QALYG. Aby osiągnąć cenę progową konieczne jest wówczas obniżenie ceny o dalsze [redacted]% w odniesieniu do ceny proponowanej w ramach RSS (w analizie wnioskodawcy było to [redacted]%).

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

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 komparatorami 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 uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie NIVO po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 475, 477 i 480 pacjentów w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab, docetaksel) i III linii, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, jak również koszty monitorowania choroby w stanie bez progresji choroby, po progresji choroby i opieki terminalnej.

Założenia odnośnie przejęcia rynku zakładają, że w scenariuszu istniejącym 100% chorych stosuje docetaksel, w scenariuszu nowym ■■■% pacjentów przechodzi na niwolumab, a ■■■% w dalszym ciągu przyjmuje docetaksel.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą 44,8 mln zł w I roku, 80,5 mln zł w II roku i 103,2 mln zł w III roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio ■■■ mln zł, ■■■ mln zł i ■■■ mln zł w pierwszych 3 latach refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Obliczenia w ramach analizy wrażliwości wskazały, że zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym i minimalnym spowodowała odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie dodatkowych obciążeń budżetowych o ok. 24% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Parametry testowane w analizie wrażliwości, tj. masa ciała pacjentów, powierzchnia ciała i koszty na podstawie opinii ekspertów nie miały większego wpływu na wyniki analizy – wzrost wydatków nie wynosił więcej niż 6%.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Wyniki analizy są wysoce niepewne ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie odsetków pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz struktury rynku leków po wprowadzeniu refundacji niwolumabu. Wskazane oszacowania oparto o opinie ekspertów.
- W analizie założono, że po wprowadzeniu niwolumabu do refundacji w dalszym ciągu większość pacjentów będzie przyjmowała docetaksel. Przyjęto taki sam udział w rynku niwolumabu we wszystkich latach analizy. Założenie jest wysoce niepewne a nie zostało przetestowane w analizie wrażliwości. Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię bardzo różnie szacowali przejęcie rynku przez niwolumab – od 30% do aż 90% (w analizie wnioskodawcy było to średnio 42%, zakres od 20% do 80%).

Obliczenia własne Agencji

Przy przyjęciu wszystkich założeń z analizy podstawowej wnioskodawcy i zmianie jedynie stopnia przejęcia rynku przez niwolumab, wydatki inkrementalne płatnika publicznego wynoszą:

- przy założeniu minimalnego przejęcia rynku (30%) z opinii ekspertów:
 - w wariancie bez RSS: 32,0 mln zł w I roku analizy, 57,5 mln zł w roku II oraz 73,7 mln zł w roku III;
 - w wariancie z RSS: [] mln zł w I roku analizy, [] mln zł w roku II i [] mln zł w roku III;
- przy założeniu maksymalnego przejęcia rynku (90%) z opinii ekspertów:
 - w wariancie bez RSS: 96,0 mln zł w I roku analizy, 172,5 mln zł w roku II i 221,1 mln zł w roku III;
 - w wariancie z RSS: [] mln zł w I roku analizy, [] mln zł w roku II i [] mln zł w roku III.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest użyteczna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności. Ze względu na ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, wnioskodawca mógłby również zaproponować instrument podziału ryzyka oparty o efekty zdrowotne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Niejasne jest pominięcie zapisu określającego stopień zaawansowania klinicznego. Populacja kwalifikująca się do programu lekowego powinna zostać doprecyzowana pod kątem stadium zaawansowania choroby - IIIB i IV zgodnie z kryteriami włączenia do badania CheckMate 057. W badaniu 92% pacjentów było w stadium IV.

Brak jest także uzasadnienia dla pominięcia zapisu o potwierdzeniu braku mutacji aktywującej genu EGFR, gdyż zgodnie z wynikami analizy klinicznej w subpopulacji chorych, u których nie wykryto mutacji genu EGFR stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetaksem, natomiast w przypadkach pacjentów z mutacją w genie EGFR zaobserwowano [nieistotną statystycznie] przewagę docetakselu.

Sugeruje się rozważenie ograniczenia do stosowania wyłącznie w drugiej linii. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej w subpopulacji chorych, u których stosowano niwolumab w trzeciej linii leczenia występowała nieistotna statystycznie przewaga docetakselu (wynik dotyczy grupy 66 chorych).

Kolejnym czynnikiem, który powinien być wzięty pod uwagę jest poziom ekspresji PD-L1. W przypadku ekspresji PD-L1: <1%, <5% oraz <10% nie stwierdzano istotnej statystycznie korzyści z leczenia. NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu, ale obecnie Appraisal Consultation Document negatywnie odnosi się do możliwości finansowania leku u osób z ekspresją PD-L1 <10%.

Istnieje także szereg rozbieżności między obecnie obowiązującym programem dla gefitynibu, erlotynibu, pemetreksedu i kryzotynibu oraz proponowanym dla niwolumabu, również w zakresie innych niż kryteria kwalifikacji zapisów.

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 w wprowadzenie odpowiedników dla: cetuksymabu, paliwizumabu, rytuksymabu i trastuzumabu.

Według obliczeń wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów w 3-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na [redacted] (scenariusz maksymalny, wynik bez uwzględnienia RSS), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych rozwiązań, oszacowano na [redacted] ([redacted] na każdy rok 3-letniego horyzontu analizy).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2016),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017).

W rekomendacjach NCCN 2017 oraz ESMO 2016 wskazano niwolumab jako zalecaną opcję terapeutyczną w II linii leczenia. Natomiast amerykańskie wytyczne ASCO 2016 nie wymieniły niwolumabu (wymienione zostały następujące leki: docetaksel, erlotynib, gefitynib oraz pemetreksed).

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, z czego 2 agencje (Scottish Medicines Consortium - SMC, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) wydały w 2016 r. rekomendację pozytywną (z ograniczeniami). W przypadku SMC ograniczeniem jest czas leczenia niwolumabem (wyłączenie przez okres 2 lat), natomiast w rekomendacji CADTH zwrócono uwagę na wymóg poprawy efektywności kosztowej, stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów w dobrym stanie sprawności z zaawansowanym rakiem płuca (lub z przerzutami) po wcześniejszej terapii. W przypadku rekomendacji wydanej przez CADTH terapia powinna być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Agencja National Centre for Pharmacoeconomics Ireland wydała w 2016 r. rekomendację negatywną powołując się na zbyt wysoką cenę leku zaproponowaną przez wnioskodawcę.

Agencje National Institute for Health and Care Excellence oraz All Wales Medicines Strategy Group są aktualnie w trakcie oceny leków Opdivo.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Opdivo są finansowane w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywane leki są finansowane w 2 krajach (Grecja i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.01.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1676.2016.2.MKR), 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 33/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”, nr 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”
3. Raport nr OT.4351.2.2017, „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)””. Data ukończenia: 31 marca 2017 r.