

Rekomendacja nr 43/2017

z dnia 12 lipca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
10 mg/ml, 1 fiołka a 4 ml; Opdivo, nivolumab, koncentrat do
sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka a 10 ml;
w ramach programu lekowego "leczenie odpornej i nawrotowej
postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem
niwolumabu (ICD-10 C81)"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego

- Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka a 4 ml; EAN 5909991220501;
- Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka a 10 ml; EAN 5909991220518;

w ramach programu lekowego "leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z leczeniem standardowym wskazanym, jako refundowany komparator we wnioskowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu oraz dla leczenia standardowego, ale wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone.

Wyniki analizy skuteczności niwolumabu wskazały, że odsetek chorych dla półrocznego i rocznego przeżycia całkowitego przekraczał 90%, choć mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Za to osiągnięto 9 miesięczną medianę przeżycia wolnego od progresji

choroby, a odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie przekroczył 60% (w tym odpowiedź całkowita 7-28%).

Ocena profilu bezpieczeństwa terapii niwolumabem na podstawie jedyne go dostępnego badania wskazała, że zdarzenia niepożądane łącznie raportowano prawie u wszystkich chorych w kohorcie pacjentów po niepowodzeniu ASCT oraz zastosowanym następnie leczeniu brentuksymabem vedotin, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem blisko u dziewięćdziesięciu procent tej populacji.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w swojej rekomendacji wskazał, że niwolumab może być potencjalną terapią ratunkową, umożliwiającą przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuksymabu vedotin. NICE zaznaczył, że wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu wykazały, że lek był klinicznie skuteczny w oparciu o wskaźniki odpowiedzi, ale jednocześnie istnieje duży stopień niepewności co do wyników tych dowodów klinicznych.

Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem przeprowadzono bowiem na niewielkiej liczbie pacjentów i z krótkim okresem obserwacji. Są to badania jednoramienne otwarte obarczone ryzykiem błędu systematycznego z uwagi na brak danych porównawczych.

Wnioskowanie ograniczają ponadto rozbieżności między kryteriami włączenia do badań wykorzystanych w analizie klinicznej a kryteriami włączenia we wnioskowanym programie lekowym, a także brak możliwości zweryfikowania wyników dla niwolumabu z materiałów nieopublikowanych przekazanych przez wnioskodawcę.

Należy także zaznaczyć, że Europejska Agencja Leków poinformowała, że wstępne wyniki obserwacji pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGvHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (TRM), i w chwili obecnej nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po allo-HSCT, a uprzednim zastosowaniem niwolumabu.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od przyjętej perspektywy i stosowania umowy podziału ryzyka.

Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości. Największy wzrost współczynnika ICUR obserwuje się w scenariuszach dotyczących zmiany wartości użyteczności. Prawdopodobieństwo uzyskania kosztowej użyteczności niwolumabu względem standardowego leczenia jest zerowe.

Należy mieć też na uwadze, że do analizy ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej niwolumabu odznaczające się wysokim stopniem niepewności, pochodzące z jednoramiennych badań o krótkim okresie obserwacji. Dodatkowo część parametrów opisujących skuteczność niwolumabu pochodzi z nieopublikowanych źródeł.

Wyniki analizy inkrementalnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że finansowanie niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z dwóch lat programu niezależnie od zastosowania umowy podziału ryzyka.

Wskazane zatem jest pogłębienie umowy podziału ryzyka poprzez dodatkowe obniżenie kosztów terapii.

Przedmiot wniosku

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

- Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml; EAN 5909991220501, z proponowaną ceną zbytu netto [redacted];
- Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml; EAN 5909991220518, z proponowaną ceną zbytu netto [redacted];

w ramach programu lekowego "leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)", do wydawania pacjentom bezpłatnie.

Wnioskodawca wnioskuje o umieszczenie leku na wykazie leków refundowanych w istniejącej grupie limitowej 1144.0. Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma/HL, Hodgkin Disease/HD, chłoniaka ziarnicy, ziarnica złośliwa, ICD10: C81) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących naciek ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa).

Klasyczny chłoniak Hodgkina (*classical Hodgkin lymphoma* – cHL), stanowi ok. 95% wszystkich przypadków HL. Wykazuje dwa szczyty zachorowań – jeden w wieku 15 do 35 lat i drugi w późniejszym okresie życia, głównie w siódmej dekadzie. Choroba zajmuje węzły chłonne, głównie szyjne i nadobojczykowe. Szerzy się do sąsiednich węzłów. Rokowanie jest gorsze niż w przypadku NLPHL¹, 5-letnie przeżycie ogólnie wynosi ok. 70–80%.

Bez leczenia 5 lat przeżywa ~5% chorych. Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-HCT (*autologous hematopoietic cell transplantation*) wynoszą ~50%

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestruje się rocznie około 800-1000 nowych zachorowań (15% wszystkich chłoniaków), co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 ludności) wynoszą 2,1 dla mężczyzn i 1,9 dla kobiet, a wskaźniki umieralności odpowiednio 1,1 i 0,9.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na konkretne schematy leczenia preferowane w analizowanym wskazaniu.

Praktyka kliniczna u pacjentów chłoniakiem Hodgkina zakłada stosowanie chemioterapii w ramach leczenia pierwszej linii, a w przypadku jej niepowodzenia alternatywnych protokołów chemioterapii wspomaganych autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT²). Leczeniem z wyboru po niepowodzeniu ASCT jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (allo-HSCT). NICE wskazuje, że allo-HSCT może być oferowany pacjentom,

¹ Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (*nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma* - NLPHL);

² autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*);

u których po niepowodzeniu ASCT osiągnięto częściową lub całkowitą odpowiedź na terapię ratunkową.

Opcje terapeutyczne wskazane przez wnioskodawcę, jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

- DHAP (deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny);
- GVD (gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna liposomalna);
- ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
- IGEV (ifosfamid; mesna; winorelbina; prednizolon; gemcytabina);
- IVE (etopozyd, idarubicyna, ifofosfamid, mesna);
- bendamustyna;
- winblastyna;
- chlorambucyl;
- cyklofosfamid;
- radioterapia;
- allo-HSCT;
- BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon);
- BSC³.

Wskazane przez wnioskodawcę technologie alternatywne są finansowane ze środków publicznych w leczeniu chłoniaka Hodgkina.

Należy mieć na uwadze, że eksperci wnioskodawcy wskazali, że w praktyce klinicznej niwolumab będzie zastępował zarówno chemioterapię ratunkową, jak i powodował rezygnację z allo-HSCT, jednak w ocenie Agencji takie założenie nie znajduje uzasadnienia. Szczegółowo do tej kwestii odniesiono się w części rekomendacji poświęconej ograniczeniom analizy klinicznej.

W tym samym wskazaniu, co wnioskowane dla niwolumabu, zarejestrowany jest także produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab), będący podobnie jak niwolumab inhibitorem PD-1, przeznaczonym do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin. Aktualnie nie jest on finansowany ze środków publicznych we wspomnianym wskazaniu, jednak z uwagi na mechanizm działania i najnowsze wytyczne wskazujące na możliwość zastosowania leków z tej właśnie grupy, uwzględnienie pembrolizumabu w porównaniach byłoby wskazane.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (NIVO), substancja czynna produktu leczniczego Opdivo, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego oddziaływanie. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe. W modelach myszy syngenicznym zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Zarejestrowane wskazania do stosowania dla niwolumabu obejmują leczenie:

- czerniaka;
- niedrobnokomórkowego raka płuca;
- raka nerkowokomórkowego;
- klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) - 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.

³ najlepsze leczenie podtrzymujące;

Wnioskowane wskazanie - leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Do proponowanego programu lekowego „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)” kwalifikować się będzie dorosłych pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym:
 - po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT) i
 - po leczeniu brentuksymabem vedotin;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
- wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;
- brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.

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.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin w porównaniu z leczeniem standardowym, przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego, na podstawie:

- 2 badań dla niwolumabu, oba po 7 punktów w skali NICE:
 - badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 - wielokohortowe jednoramienne kliniczne fazy II metodą otwartej próby; podstawowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu oparto na podstawie danych uzyskanych z kohorty B:
 - kohorta B – pacjenci po niepowodzeniu ASCT oraz zastosowanym następnie brentuksymabem vedotin; populacja: 80 pacjentów; mediana okresu obserwacji: 8,9 mies.; dane dla kohorty B uzupełniono o dane nieopublikowane dla mediany okresu obserwacji [redacted];
 - kohorta C - pacjenci po niepowodzeniu ASCT i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; subpopulacja chorych stosujących brentuksymab vedotin po wcześniejszym ASCT (spełniających kryteria kwalifikacji do kohorty B): 57 pacjentów; dodatkowo przedstawiono nieopublikowane wyniki dla kohorty C (N=100) – mediana okresu obserwacji [redacted];
 - badanie CA209039 (Ansell 2015) – jednoramienne badanie fazy 1b metodą otwartej próby; włączono 15 pacjentów wcześniej leczonych brentuksymabem vedotin po ASCT; mediana okresu obserwacji 40 tyg. (zakres: 0-75 tyg.); wyniki uzupełniono o dane nieopublikowane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia

całkowitego dla mediany okresu obserwacji [redacted]; brak wyników dotyczących bezpieczeństwa;

- 3 badania dla leczenia standardowego, po 6 punktów w skali NICE:
 - Cheah 2016 - opis serii przypadków jednego ośrodka: leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%), gemcytabina (19%), bendamustyna (15%), inny lek alkilujący (8%), ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%), schematy oparte na pochodnych platyny (5%), ASCT (4%), inne (6%); mediana okresu obserwacji: 25 mies. (zakres: 1-74); liczba pacjentów 79;
 - Armand 2016 - jednoośrodkowe otwarte badanie jednoramienne fazy II; subpopulacja chorych z progresją choroby po ASCT (22 z 31 chorych); interwencja: pembrolizumab, mediana czasu obserwacji: 17,6 mies. (zakres: 10,6-22,5);
 - Zinzani 2015 – jednoramienne wieloośrodkowe badanie retrospektywne; mediana okresu obserwacji: 12 mies.; interwencja: bendamustyna; liczba pacjentów 27.

Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących badań efektywności praktycznej niwolumabu.

Skuteczność niwolumabu

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS):

- Dane dla kohorty B (badanie CA209205) wskazują, że
 - dla mediany okresu obserwacji [redacted] (dane nieopublikowane) odsetek przeżycia całkowitego (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon) wynosił odpowiednio:
 - 6-miesięczny - [redacted];
 - 12-miesięczny – [redacted];
 - dla mediany okresu obserwacji 8,9 mies.:
 - nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego,
 - 6-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego wynosił 98,7%.
- Z danych dla kohorty C (CA209205) wynika, że:
 - 6-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego wynosił 91% [95%CI: 80; 96].
- W badaniu CA209039, dla mediany okresu obserwacji 10 mies. [zakres: 0-19]:
 - nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego;
 - brak jest danych na temat 6- lub 12- miesięcznego odsetka przeżycia całkowitego.

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS):

- w badaniu CA209039 odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby⁴ po 24 tyg. wynosił 85%; mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła [redacted];
- w przypadku kohorty B (CA209205):
 - dla mediany okresu obserwacji 8,9 mies. 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 76,9%;
 - po 12 miesiącach mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 10,0 mies.; u 23 chorych raportowano progresję choroby, natomiast u 1 chorego zgon; (ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej, IRRC⁵)
 - dla mediany okresu obserwacji [redacted]:
 - 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił:
 - [redacted] w ocenie IRRC,
 - [redacted] w ocenie badacza,
 - 12-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił:
 - [redacted] w ocenie IRRC,

⁴ odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby;

⁵ ang. *Independent Radiological Review Committee*;

- [redacted] w przypadku oceny badacza;
 - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku oceny IRRC wynosiła [redacted];
- w przypadku kohorty C (CA209205):
 - 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 71%;
 - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena IRRC) wynosiła 9 mies.

Odpowiedź na leczenie:

- w badaniu CA209039
 - obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 87%; w tym:
 - u 1 chorego (7%) obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie,
 - u 12 chorych (80%) – odpowiedź częściową;
 - chorobę stabilną raportowano u 2 chorych (13%);
- w przypadku kohorty B (CA209205):
 - zgodnie z oceną IRRC:
 - obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie u 53 chorych (66,3%); w tym: u 7 chorych (9%) całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 46 chorych (58%) – odpowiedź częściową,
 - chorobę stabilną raportowano u 18 chorych (23%),
 - progresję choroby stwierdzono u 6 chorych (8%),
 - u 3 chorych (4%) nie oceniono odpowiedzi na leczenie;
 - zgodnie z oceną badacza:
 - obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 58 chorych (72,5%); w tym: u 22 chorych (28%) całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 36 chorych (45%) – odpowiedź częściową,
 - chorobę stabilną raportowano u 18 chorych (23%),
 - progresję choroby stwierdzono u 3 chorych (4%),
 - u 1 chorego (1%) nie oceniono odpowiedzi na leczenie;
- w przypadku kohorty C (CA209205), zgodnie z oceną IRRC:
 - obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 41 chorych (72%); w tym u 7 chorych (12%) całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 34 chorych (60%) – odpowiedź częściową,
 - chorobę stabilną raportowano u 9 chorych (16%),
 - progresję choroby stwierdzono u 3 chorych (5%).

Ocena jakości życia:

- W przypadku kohorty B (CA209205)
 - średni wynik kwestionariusza EQ-5D⁷ wzrósł od 62 pkt (SD⁸=30) na początku badania (n=76) do 80 pkt (SD=18) w 33. tygodniu (n=44); istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza obserwowano od 9. tygodnia (n=62; zmiana o 7,9 p.p.⁹);
 - ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30¹⁰ wykazała poprawę w zakresie:

⁶ nie osiągnięto;

⁷ wizualna skala analogowa, zakres 0-100;

⁸ Odchylenie standardowe;

⁹ punktu procentowego;

¹⁰ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (AP;13), duszności (DY;8), bezsenność (SL;11), zaparcia (CO;16), biegunka (DI;17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (FI;28); im wyższa wartość tym lepszy stan funkcjonowania.

- skal związanych z funkcjonowaniem: funkcjonowanie fizyczne, w rolach społecznych, emocjonalne, poznawcze, społeczne (tu największa poprawę jakości życia względem wartości początkowej 10,6 (23,5))
- skal związanych z objawami (zmęczenie, nudności, wymioty, ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka)
- skali globalnej (zdrowie ogólne - poprawę jakości życia względem wartości początkowej 6,7 (24,2); trudności finansowe - ujemna zmiana oznacza poprawę oceny objawów względem wartości początkowej -5,7 (27,8));
- w badaniu CA209039 nie oceniano jakości życia chorych.

Agencja odnalazła dodatkowe informacje dotyczące skuteczności niwolumabu - dodatkową publikację do badania CA209205 (Timmerman 2017) prezentującą wstępne wyniki kohorty A oraz wyniki dla rozszerzonego okresu obserwacji w kohorcie B, mediana okresu obserwacji wyniosła 15 mies. [zakres: 2-19 mies.]):

- kompletną remisję raportowano u 6 (8%) pacjentów,
- częściową remisję u 48 (60%) pacjentów,
- stabilizację choroby u 17 (21%) pacjentów,
- progresję u 7 (9%) pacjentów.

Skuteczności terapii standardowej

Przeżycie całkowite (OS):

- mediana przeżycia całkowitego – 25,2 mies. (w publikacji nie podano zakresów zmienności wyników) (Cheah 2016);
- 6-miesięczne przeżycie całkowite – 100% (Armand 2016).

Przeżycie wolne od progresji (PFS):

- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 3,5 mies. (Cheah 2016);
- 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby wynosiło 69% (Armand 2016);
- 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby wynosiło 46% (Armand 2016).

Odpowiedź na leczenie:

- Cheah 2016:
 - całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź) obserwowano u 12 chorych (15%);
 - odpowiedź częściową – u 15 chorych (19%);
 - obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 27 chorych (34%).
- Armand 2016 - subpopulacja chorych z progresją choroby po ASCT 22 z 31 chorych
 - całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź) obserwowano u 3 chorych (14%),
 - odpowiedź częściową u 13 chorych (59%),
 - chorobę stabilną u 4 chorych (18%),
 - progresję choroby u 2 chorych (9%);
 - obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 16 chorych (73% [95%CI: 53; 87]).

Bezpieczeństwo niwolumabu (na podstawie CA209205)

Zgon:

- wystąpił u 3 chorych: 1 z powodu progresji choroby, 1 z powodu nieustalonej przyczyny po utracie z obserwacji i 1 z powodu niewydolności wielonarządowej uznanej za niemającą związku z zastosowanym leczeniem (kohorta B);
- zgon do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku [redacted]

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:

- kohorta B
 - raportowano u 71 chorych (89%), w tym u 51 chorych (64%) stopnia 1-2, u 17 chorych (21%) stopnia 3 oraz u 3 chorych (4%) stopnia 4;
 - najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: zmęczenie (20 chorych; 25%), zdarzenia związane z infuzją (16 chorych; 20%), wysypka (13 chorych; 16%), ból stawów (11 chorych; 14%), gorączka (11 chorych; 14%), nudności (10 chorych; 13%), biegunka (8 chorych; 10%) oraz świąd (8 chorych; 10%); większość z tych zdarzeń była stopnia 1-2;
 - najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były: neutropenia i zwiększone stężenie lipazy.
- kohorta C
 - raportowano u [redacted] chorych [redacted] w tym u [redacted];
 - najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: [redacted]
 - najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 było [redacted]

Poważne zdarzenia niepożądane (kohorta B, brak danych dla kohorty C):

- raportowano u 20 chorych (25%),
- w tym najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane: gorączka (3 chorych; 4%), progresja nowotworu złośliwego (2 chorych; 3%), zapalenie płuc (2 chorych; 3%), arytmia (2 chorych; 3%), zapalenie opon mózgowych (2 chorych; 3%), zdarzenia związane z infuzją (2 chorych; 3%).

Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:

- kohorta B
 - raportowano u 5 chorych (6%);
 - najczęściej występujące: zdarzenia związane z infuzją (2 chorych; 3%);
- kohorta C
 - raportowano [redacted];
 - najczęściej występujące : [redacted]

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (kohorta B, brak danych dla kohorty C):

- zaburzenia skóry (33 chorych; 41%),
- zaburzenia układu pokarmowego (21 chorych; 26%),
- nadwrażliwość lub reakcje związane z infuzją (17 chorych; 21%),
- zaburzenia układu hormonalnego (14 chorych; 18%),
- zaburzenia wątroby (8 chorych; 10%), zaburzenia nerek (4 chorych; 5%)
- zaburzenia płuc (1 chory; 1%).
- zapalenie płuc 2 chorych (3%; u 1 chorego stopnia 2 i u 1 chorego stopnia 3) w okresie od podania pierwszej dawki leku do 35 dni po podaniu ostatniej dawki; oba przypadki uznane za mające związek z leczeniem; zdarzenia ustąpiły po leczeniu kortykosteroidami;
- zapalenie płuc stopnia 3 wystąpiło 35 dni po podaniu ostatniej dawki niwolumabu u 1 chorego, przerwanie leczenia niwolumabem z powodu wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby;
- większość raportowanych zdarzeń o szczególnym znaczeniu była stopnia 1-2 i została uznana za mająca związek z zastosowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia:

- kohorta B
 - autoimmunologiczne zapalenie wątroby związane z leczeniem (1 chory),

- zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej związana z leczeniem (1 chory)
- zgon z powodu niewydolności wielonarządowej, który nie został uznany za mający związek z zastosowanym leczeniem (1 chory).
- kohorta C
 - raportowano [redacted]

Zaburzenia hematologiczne:

- kohorta B
 - w ciągu trwania leczenia lub do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku były w większości stopnia 1-2;
 - stopnia 3-4 raportowanymi u co najmniej 4 chorych (5%) były: zmniejszenie liczby limfocytów (stopnia 3 u 15 chorych; 19%), zmniejszenie liczby neutrofilii (stopnia 3 u 3 chorych [4%], stopnia 4 u 2 chorych [3%]), zwiększenie stężenia hemoglobiny stopnia 2-3 raportowano u 1 chorego;
- kohorta C
 - w ciągu trwania leczenia lub do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku były w większości stopnia [redacted]
 - stopnia [redacted] raportowanymi u co najmniej [redacted] chorych były: [redacted]

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa:

- EMA (Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)) zwraca uwagę, że liczba przypadków GvHD¹¹ i zgonów związanych z allo-HSCT obserwowanych po leczeniu niwolumabem przekraczała odsetek podobnych przypadków opublikowanych w literaturze. Nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM¹² po allo-HSCT, a uprzednim zastosowaniem niwolumabu, ze względu na ograniczone dostępne dane. Powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu niwolumabem zostały uwzględnione przez EMA, jako istotne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.
- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo: wstępne wyniki obserwacji pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGvHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (TRM). Do czasu uzyskania dalszych danych należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku;
 - na 40 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, których poddano allogenicznemu HSCT po przerwaniu monoterapii niwolumabem, mediana okresu obserwacji po kolejnym allogenicznym HSCT wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: 0-22 miesiące):
 - u 7/40 pacjentów (17,5%) odnotowano ostrą GvHD stopnia 3. lub 4;
 - hiperostrą GvHD, określoną jako ostra GvHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u dwóch pacjentów (5%);
 - zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (15%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu, przy czym pięciu pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów;
 - choroba wenookluzyjna wątroby wystąpiła u jednego pacjenta, który zmarł z powodu GvHD i niewydolności wielonarządowej;

¹¹ ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *acute graft-versus-host-disease*, aGvHD);

¹² zgony związane z przeszczepem (ang. *transplant related mortality*, TRM);

- sześciu z 40 pacjentów (15%) zmarło z powodu powikłań allogenicznego HSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem.
- Food and Drug Administration (FDA) w sprawie powikłań allo-HSCT po uprzednim stosowaniu niwolumabu wskazuje, że ze względu na raportowane przypadki zgonów związanych z przeszczepieniem należy monitorować pacjentów w celu uzyskania wczesnych objawów powikłań związanych z przeszczepami, takich jak: ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), sterydowy zespół gorączkowy, zarostowa choroba żył i inne reakcje niepożądane związane z układem immunologicznym.

Bezpieczeństwo terapii standardowej

Zdarzenia niepożądane:

- Armand 2016:
 - raportowano u 30 chorych (97%);
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 21 chorych (68%), w tym u 7 chorych (23%) stopnia 3-4
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano u 2 chorych (6%). najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: niedoczynność tarczycy (5 chorych; 16%), biegunka (5 chorych; 16%) oraz nudności (4 chorych; 13%), (Armand 2016).
- Cheah 2016: w badaniu nie raportowano szczegółowo częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym ani badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w wnioskowanym wskazaniu;
- włączone badania oceniając skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu przeprowadzono na niewielkiej liczbie pacjentów, są to badania jednoramienne obciążone ryzykiem błędu systematycznego z uwagi na brak danych porównawczych; z krótkim okresem obserwacji;
- w badaniu CA209039 schemat w początkowym okresie leczenia nie odpowiadał zapisom ChPL oraz schematowi dawkowania z badania CA209205 (kohorta B i C);
- przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o rezygnacji pacjentów z allo-HSCT w wyniku zastosowania niwolumabu, co prowadzi do pominięcia w analizie klinicznej wnioskodawcy alternatywnej sekwencji terapeutycznej; według NICE 2017, niwolumab może stanowić potencjalną terapię ratunkową, umożliwiającą przeprowadzenie allo-HSCT po niepowodzeniu ASCT i brentuksymabu vedotin; według EMA oraz ChPL Opdivo obserwuje się większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. acute graft-versus-host-disease, aGvHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM), co sugeruje, że nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po allo-HSCT, a uprzednim zastosowaniem niwolumabu; w materiałach wnioskodawcy nie odniesiono się do potencjalnego zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (TRM) po zastosowaniu niwolumabu;
- wśród analizowanych punktów końcowych nie znalazła się ocena jakości życia, natomiast dane te byłyby istotne z uwagi na doniesienia związane z bezpieczeństwem terapii.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną; brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych przeprowadzono wcześniej ASCT (68-85%);
- istnieją rozbieżności między kryteriami włączenia do badań CA209205 i CA209039 a wnioskowanym programem lekowym (np.: brak wskazania na brentuksymab vedotin we wcześniejszym leczeniu, kryteria włączenia do badania CA209205 (kohorta C) są szersze i mniej szczegółowe w porównaniu z wnioskowanym programem; np. kwalifikowani byli pacjenci z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanym zarówno przed, jak i po ASCT);
- w analizie wykorzystano dane dla dłuższego okresu obserwacji, jednak dane te nie zostały jak dotąd opublikowane i niemożliwa jest ich właściwa weryfikacja.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS),

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.

Aktualnie próg opłacalności zł 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 ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (SoC, (ang. *standard of care*)), w 40-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim), z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta), z zastosowaniem analizy kosztów-żyteczności.

Schematy opisujące aktualną praktykę kliniczną obejmują: BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon) 37%; IGEV (ifosfamid, mesna, winorelbina, prednizolon, gemcytabina) 19%; bendamustyna 14%; BSC 13%; ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) 8%; DHAP (deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny) 8%.

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab, terapia standardowa), monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania choroby bez progresji, po progresji i koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio z perspektywy:

- NFZ: bez RSS 543 603 PLN/QALY i z RSS ██████████ PLN/QALY;
- wspólnej: bez RSS 542 401 PLN/QALY i z RSS ██████████ PLN/QALY.

W żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości terapia niwolumabem nie uzyskuje użyteczności kosztowej. Największy wzrost współczynnika ICUR obserwuje się w scenariuszach dotyczących zmiany wartości użyteczności, tj. o 32% i 26%. Natomiast największy spadek ICUR, tj. o 13%/████████ i 10%/████████ (z RSS/bez RSS), następuje przy zastosowaniu rozkładu Weibulla dla OS¹³ i PFS¹⁴ w ramieniu NIVO oraz rozkładu log-normalnego z danych BCCA¹⁵ w ramieniu leczenia standardowego.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, 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 terapii standardowej. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem standardowego leczenia jest zerowe (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS) przy aktualnie obowiązującym progu opłacalności. W wariancie z RSS krzywa akceptowalności wskazuje, że z 50% prawdopodobieństwem wnioskowana terapia będzie kosztowo-użyteczna dla progu wynoszącego ██████████ zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Obserwowana wartość QALY mieści się w zakresie od 0,58 do 0,72, a wielkość kosztów inkrementalnych ██████████.

Progowa cena zbytu netto leku oszacowana z perspektywy płatnika oraz wspólnej wynosi odpowiednio dla:

- NIVO 40 mg ██████████ oraz
- NIVO 100 mg ██████████.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie w odniesieniu do oceny efektywności kosztowej.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- z uwagi na brak bezpośredniego porównania, jak i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorem, a także brak jednolitego standardu postępowania farmakologicznego w ocenianym wskazaniu, nie jest możliwe wnioskowanie o wyższości niwolumabu nad komparatorem, natomiast takie założenie przyjęto do analizy ekonomicznej;
- wnioskodawca przypisał różne wartości użyteczności dla tych samych stanów zdrowia w zależności od zastosowanej terapii, uzasadniając to między innymi korzystnym profilem bezpieczeństwa NIVO w przypadku innych wskazań;
- brak implementacji w analizie podstawowej lub przynajmniej w analizie wrażliwości parametrów dotyczących skuteczności niwolumabu ustalonych na podstawie oceny IRRC; w analizie wrażliwości nie testowano danych dotyczących odpowiedzi na leczenie ocenianych

¹³ przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);

¹⁴ przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*);

¹⁵ baza nowotworów układu limfatycznego British Columbia Cancer Agency;

przez IRRC. Zgodnie z publikacją Younes 2015¹⁶, wyniki odnotowane przez IRRC znacznie różnią się w niektórych punktach końcowych, np.: dla CR¹⁷ 9% (wg IRRC) vs 28%, dla PD¹⁸ 8% (wg IRRC) vs 4% wg badacza. Agencja przeprowadziła obliczenia własne w tym zakresie, których wyniki przedstawiono poniżej.

Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia własne przyjmując założenia:

- odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem wartości szacowanych przez IRRC w badaniu CA209205 oraz PFS na podstawie oceny IRRC;
- zrównanie wartości użyteczności przy zastosowaniu niwolumabu i terapii standardowej;
- czas leczenia niwolumabem zgodnie z zapisami programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami z perspektywy NFZ stosowanie niwolumabu w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab vs SoC wyniósł 877 959 PLN/QALY i [redacted] odpowiednio bez i 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. 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.

Brak jest randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Urzędową cenę zbytu leku Opdivo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania SoC oszacowano z perspektywy NFZ/wspólnej odpowiednio dla :

- NIVO 40 mg na [redacted] PLN/[redacted] PLN;
- NIVO 100 mg na [redacted] PLN/[redacted] PLN.

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.

¹⁶ publikacja dotyczy tylko kohorty B badania CA209205;

¹⁷ całkowita odpowiedź;

¹⁸ progresja choroby;

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.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 35 w I i 48 chorych w II roku refundacji (min.-max. 25 chorych w I roku i 46 chorych w drugim roku - 34 chorych w I i 63 w II roku refundacji).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (nabycia i podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania choroby i opieki terminalnej).

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że finansowanie niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 3 800 221 zł () w I roku;
- 11 850 738 zł () w II roku.

W wariantach skrajnych, w pierwszym roku refundacji wydatki z perspektywy płatnika publicznego wyniosą one 2 697 071 zł () w wariantcie minimalnym oraz 4 992 405 zł () w wariantcie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą 8 410 638 zł () w wariantcie minimalnym oraz 15 568 484 zł () w wariantcie maksymalnym.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów, która powodowała zmianę wielkości dawki niwolumabu, a co za tym idzie, kosztów leku. Znaczący wpływ na wyniki miało także przyjęcie alternatywnych krzywych PFS i OS dla niwolumabu oraz zmiana kosztów o 20%. Testowane w ramach analizy wrażliwości parametry nie spowodowały zmiany wyników o więcej niż 16%.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące analizy klinicznej i ekonomicznej znajdują zastosowanie w odniesieniu do oceny wpływu na budżet objęcia wnioskowanej technologii finansowaniem ze środków publicznych.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- liniowe włączanie chorych do terapii niwolumabem, co powoduje, że część kosztów terapii pacjentów włączonych do programu w I roku przenoszonych jest na koszty roku II; dotyczy to szczególnie chorych włączonych do programu pod koniec pierwszego roku;
- brak danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności populacji docelowej, tj. pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie cHL po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin oraz danych na temat przeciętnego czasu leczenia w 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 wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników adalimumabu. Wybór wynika

ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej, w związku z czym oszczędności byłyby generowane od maja 2018 r.

Potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce oszacowano na 18,92 mln PLN w I roku i 28,38 mln PLN w II roku. Wygenerowane oszczędności będą wystarczające do pokrycia obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

. Na podstawie zestawienia wyników można wnioskować o skuteczności niwolumabu, jednak brak jest porównań bezpośrednich i badań pozwalających na przeprowadzenie porównań pośrednich, które rzetelniej wskażą poziom kosztów i źródła ryzyk płatnika publicznego.

Uzyskany w obliczeniach inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności jest bardzo wysoki, a żaden z wariantów analiz wrażliwości nie wskazuje na prawdopodobieństwo uzyskania użyteczności kosztowej. Uwzględnienie wartości wyników szacowanych przez IRRC dodatkowo podnosi ICUR o ok. jedną trzecią.

Wskazane zatem wydaje się istotne pogłębienie RSS poprzez dodatkowe obniżenie kosztów terapii i przeniesienie części ryzyk oszacowań na wnioskodawcę.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy wskazać, że zgodnie z zapisami projektu programu lekowego „*Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)*”, pacjenci po niepowodzeniu terapii brentuksymabem vedotin, dla których ASCT nie stanowiło możliwej opcji terapeutycznej, nie będą kwalifikować się do leczenia niwolumabem. Wytyczne natomiast nie wykluczają subpopulacji z przeciwwskazaniem do auto-SCT z terapii inhibitorami PD-1.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin zostało sprecyzowane jedynie w 3 wytycznych:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) - niwolumab jest rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłym lub opornym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin. Niwolumab może być potencjalną terapią ratunkową, umożliwiającą przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuksymabu vedotin;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016/2017) - Pacjenci, którzy leczeni byli poprzez HDT/ASCR mogą w ramach leczenia podtrzymującego przyjmować brentuksymab vedotin przez rok, a w momencie stwierdzenia nawrotu lub progresji opcją terapeutyczną jest niwolumab. W przypadku nawrotu zalecana jest w terapia systemowa drugiego rzutu, a następnie leczenie takie, jak w HL opornym na leczenie, w tym terapia brentuksymabem vedotin przez rok, po której może nastąpić terapia niwolumabem. Brak danych wskazujących na przewagę którejkolwiek formy leczenia po terapii systemowej drugiego rzutu (której wybór także uzależniony jest od wcześniejszego leczenia i cech nawrotu). Zalecane jest podejście zindywidualizowane;
- Alberta Health Services (AHS 2017) - u pacjentów po uprzednim niepowodzeniu chemioterapii (i ASCT u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu), jak również po wcześniejszym niepowodzeniu stosowania brentuksymabu vedotin, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PD1 (np. niwolumabu lub pembrolizumabu).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

1 rekomendację pozytywną:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE 2017) zaleca niwolumab jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłym lub opornym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin.

1 negatywną:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2017) - według oceny IQWiG nie wykazano wartości dodanej niwolumabu w porównaniu z leczeniem standardowym.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, niwolumab w leczeniu chłoniaka Hodgkina jest finansowany w 6 (Austria, Belgia, Dania, Grecja, Holandia, Szwecja) krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 2 rozpatrywanych krajach (Belgia, Holandia) stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Pośród krajów o PKB per capita zbliżonym do Polski lek refundowany jest tylko w Grecji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia wzięcia 28.04.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.163.2017.8.MK; PLR.4600.164.20178.MK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml; EAN 5909991220501; Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml; EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego "leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)", 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 69/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)” oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”.
3. Wniosek o objęcie refundacją leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.20.2017.