

Rekomendacja nr 20/2018

z dnia 16 marca 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych
Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu
do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat
do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml,
Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu
do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I)
z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu
“flip-off” (aluminium), Yervoy (ipilimumab), koncentrat do
sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml,
1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej)
i uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminium), w ramach
programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka
(nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminium),
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminium),

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie Checkmate 067, porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w połączeniu z ipilimumabem w stosunku do monoterapii niwolumabem oraz monoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Zgodnie z wynikami tego badania stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z istotną statystycznie przewagą obejmującą: dłuższą o 4,6 miesiąca medianę przeżycia wolnego od progresji (11,5 msc vs 6,9 msc), wyższą o 78% szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (56% vs 42%), wyższą o 62% szansę wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (36% vs 26%). Nie wykazano jednakże statystycznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite czy też całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponadto, konstrukcja badania nie uwzględniała oceny jakości życia pacjentów, co jest istotne w kontekście możliwego gorszego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej.

Jednakże należy mieć na uwadze fakt, iż brak jest badań umożliwiających bezpośrednie porównanie wnioskowanej terapii z pozostałymi możliwymi komparatorami: pembrolizumabem lub dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem lub wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana terapia w porównaniu z monoterapią ipilimumabem jest kosztowo efektywna. Na niepewność przedstawionego wyniku wpływa fakt, iż w przedstawionych badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia. Natomiast stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się z ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem utraty pacjentów z powodu toksyczności leku (ryzyko względne wynosiło 3,12 [95% CI: 2,3; 4,28]), co wskazuje, że leczenie mogło wpływać na jakość życia pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest (podobnie jak w przypadku analizy klinicznej) brak porównania z pozostałymi refundowanymi komparatorami.

Przedstawiono trzy rekomendacje refundacyjne: pozytywną (pan-Canadian Oncology Drug Review 2017), pozytywną warunkową (National Institute for Health and Care Excellence 2016), negatywną (National Centre for Pharmacoeconomics 2016). Dokumenty te pozytywnie odnoszą się do efektów klinicznych jednakże zwracają uwagę na znaczne koszty, co było również powodem wydania negatywnej rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych o proponowanej cenie zbytu netto:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518 – ██████████ zł;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501 - ██████████ zł;

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), kod EAN 5909990872442 – ██████████ zł;
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), kod EAN 5909990872459 – ██████████ zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD - 10 C43)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejących grup limitowych:

- *niwolumab 1144.0,*
- *ipilimumab 1124.0.*

Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego czerniaka, ale wnioskowane wskazanie dotyczy stopnia III, wskazującego na nieresekcyjne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych oraz stopnia IV – wskazującego na przerzuty w narządach odległych.

Dotychczas opisano występowanie w czerniaku ponad 75 somatycznych mutacji w genie kodującym BRAF, z czego najczęstsza jest mutacja V600E, która prowadzi do ponad 10-krotnie większej aktywności kinazy niż w normalnych komórkach, a w konsekwencji do pobudzenia sygnałów ERK i proliferacji komórki niezależnie od bodźców z zewnątrz. Obecność mutacji w genie kodującym BRAF nie wiąże się ze skróceniem okresu, jaki mija od czasu zdiagnozowania ogniska pierwotnego do pojawienia się zmian przerzutowych lub nieresekcyjnej postaci choroby, ale w przypadku, gdy już dojdzie do rozsiewu choroby (4. stopień zaawansowania), to czas przeżycia u chorych ze zmutowanym genem BRAF jest istotnie krótszy.

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety).

Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2017.129) obecnie w leczeniu czerniaka finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje:

- Niwolumab (NIWO), ipilimumab (IPI) i pembrolizumab (PEMBRO) – w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych pacjentów; w ramach programu lekowego B.59 - „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”;
- Wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem - w ramach programu lekowego B.48 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43);
- Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w ramach programu lekowego B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”.
- Chemioterapia (głównie dakarbazyna i karboplatyna+paklitaksel).

Dodatkowo, zgodnie z zapisami programów lekowych B.48 i B.72 pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie monoterapią dabrafenibem lub wemurafenibem przed 1 marca 2017 r. mogą kontynuować monoterapię tymi substancjami aż do zakończenia leczenia.

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” PEMBRO, podobnie jak NIWO, może być stosowany jako pierwsza lub jako druga linia, w sytuacji nieskutecznego wcześniejszego leczenia systemowego. Jak wskazuje ekspert kliniczny, NIWO+IPI nie może całkowicie zastąpić monoterapii NIWO lub PEMBRO m.in. z uwagi na to, że u części pacjentów niemożliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej ze względu na jej większą toksyczność niż monoterapia. Kolejnym argumentem dla porównania NIWO+IPI z PEMBRO jest więc porównanie bezpieczeństwa stosowania obydwu technologii, zwłaszcza, że jak wspomniano powyżej, obydwie stanowią pierwszą linię leczenia w analizowanym wskazaniu.

W związku z faktem, że wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF, wskazane byłoby również wykonanie dodatkowego porównania w populacji pacjentów BRAF+ z inhibitorami BRAF+MEK.

Wnioskodawca wskazał, że jako potencjalne komparatory dla terapii NIVO+IPI rozważono także dabrafenib+ trametynib i wemurafenib+kobimetynib (opcje terapeutyczne wyłącznie dla subpopulacji BRAF+) oraz pembrolizumab. Brak przeprowadzenia porównania z PEMBRO oraz inhibitorami BRAF+MEK argumentowano brakiem badań bezpośrednio porównujących wspomniane komparatory z NIWO+IPI. Ipilimumab, jako stosowany wyłącznie w drugiej linii leczenia nie mógł być brany pod uwagę jako komparator.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (NIWO) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;

- monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT – ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Ipilimumab (IPI), jako antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Yervoy jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych.

Oba wnioskowane produkty lecznicze są zarejestrowane i refundowane w monoterapii we wskazaniu leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Wskazanie dotyczące terapii skojarzonej zawarte w proponowanym programie lekowym jest zawężone w porównaniu do zarejestrowanych wskazań obu substancji, ponieważ do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Ponadto leczenie wnioskowaną terapią skojarzoną ograniczono w programie lekowym do pierwszej linii leczenia. Ograniczenie takie nie wynika ze wskazania rejestracyjnego – nie doprecyzowano w nim, w której linii leczenia może być stosowana terapia skojarzona, jednak jedyne badanie kliniczne badające skuteczność NIWO+IPI w porównaniu do monoterapii NIWO dotyczyło pacjentów wcześniej nieleczonych.

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 ramach analizy klinicznej przedstawiono jedno pierwotne badanie z randomizacją Checkmate 067 (publikacje Larkin 2015, Wolchok 2016 i Wolchok 2017), porównujące efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w połączeniu z ipilimumabem w stosunku do monoterapii niwolumabem oraz monoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Do badania włączono:

- 314 pacjentów przyjmujących NIWO+IPI;
- 316 pacjentów przyjmujących NIWO;

- 315 pacjentów przyjmujących IPI (ich wyniki pominięto ze względu na fakt iż IPI nie stanowił komparatora).

W zależności od publikacji okres obserwacji wynosił:

- Larkin 2015 – 12,2-12,5 (mediana) miesiąca,
- Wolchok 2016 – 20,7 (mediana) miesiąca;
- Wolchok 2017 – 35,7-38,0 (mediana) miesiąca.

Zgodnie z oceną wnioskodawcy ryzyko błędu oceniane za pomocą narzędzia Cochrane Colaboration było:

- niejasne dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów;
- niskie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne rozpoznawanie.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki 2 badań pierwotnych (Hodi 2016 i Wolchok 2013) oraz jedno opracowanie wtórne (Long 2016). Publikacja Hodi 2016 dotyczy badania Checkmate 069, w którym komparatorem dla terapii skojarzonej NIWO+IPI była monoterapia ipilimumabem. Publikacja Wolchok 2013 dotyczy badania 1. fazy CA 209-004 przedstawiającego wyniki porównania niwolumabu oraz ipilimumabu stosowanych w różnych dawkach w formie terapii skojarzonej lub w formie sekwencji. Opracowanie wtórne Long 2016 podsumowuje wyniki z dwóch ww. badań oraz zestawia je z wynikami badania Checkmate 067, które zostało włączone do analizy klinicznej przez wnioskodawcę. Ze względu na to, iż w populacji analizowanej w opracowaniu wtórnym Long 2016 zdecydowaną przewagę ma populacja z badania Checkmate 067, którego wyniki zostały zaprezentowane w analizie wnioskodawcy, zrezygnowano z przedstawienia wyników publikacji dodatkowych.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *medium difference* – różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk;
- HR – ang. *hazard ratio* – hazard względny;
- NNH – ang. *number needed to harm* – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat* – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

Przedstawione wyniki odnosząc się do populacji docelowej, a więc obejmującej pacjentów z ekspresją PD-L1 < 5%. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, przedstawiono wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 35,7 - 38 miesięcy).

Zgodnie z wynikami badania Checkmate 067 stosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI w porównaniu z monoterapią NIWO wiązało się z istotnie statystycznie:

- dłuższą o 4,6 miesiąca medianą przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) – 11,5 msc vs 6,9 msc, a HR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,96);
- wyższą o 78% szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem – OR= 1,78 (95% CI: 1,21; 2,63, a NNT=7 (95% CI: 5; 21);

- Wyższa o 62% szansą wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie – OR=1,62 (95% CI: 1,06; 2,46), a NNT=10 (95% CI; 6; 71);

Zgodnie z wynikami badania Checkmate 067 stosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI w porównaniu z monoterapią NIWO nie wiązało się z różnicą istotną statystycznie w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*);
- całkowita odpowiedź na leczenie.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa odnoszą się do populacji ogólnej, ponieważ w badaniu nie przedstawiono wyników dla subpopulacji z PD-L1 < 5%. Odniesiono się do najdłuższego czasu obserwacji (mediana: 35,7-38 mies.).

Zgodnie z wynikami badania Checkmate 067 stosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI w porównaniu z monoterapią NIWO wiązało się z istotnie statystycznie:

- na korzyść terapii skojarzonej:
 - niższym o 48% ryzykiem utraty pacjentów z powodu progresji choroby – RR=0,52 (95% CI: 0,43; 0,64), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- na niekorzyść terapii skojarzonej:
 - utrata pacjentów:
 - ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem utraty pacjentów z powodu toksyczności leku – RR=3,12 (95% CI: 2,3; 4,28), a NNH=4 (95% CI: 3; 5);
 - wyższym o 9% ryzykiem utraty pacjentów z leczenia ogółem – RR=1,09 (95% CI: 1,03; 1,16), a NNH=13 (95% CI: 8; 36);
 - zdarzenia niepożądane III i IV stopnia związane z leczeniem, występujące u ≥10% pacjentów:
 - prawie trzykrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem III i IV stopnia związanych z leczeniem – RR=2,75 (95% CI: 2,18; 3,46), a NNH=3 (95% CI: 3; 4);
 - ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki – RR=3,22 (95% CI: 1,55; 6,69), a NNH=16 (95% CI: 10; 38);
 - ponad czterokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zmęczenia – RR=4,33 (95% CI: 1,25; 15,06), a NNH=32 (95% CI: 18; 137);
 - prawie siedmiokrotnie wyższym ryzykiem zwiększenia aktywności AIAT – RR=6,75 (95% CI: 2,39; 19,07), a NNH=14 (95% CI: 10; 26);
 - ponad sześciokrotnie wyższym ryzykiem zwiększenia poziomu AspAT – RR=6,33 (95% CI: 1,89; 21,91), a NNH=20 (95% CI: 13; 50);
 - prawie dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia jelita grubego – RR=8,67 (95% CI: 2,65; 28,34), a NNH=14 (95% CI: 10; 25);
 - zdarzenia niepożądane III i IV stopnia o potencjalnie immunologicznej etiologii:

- prawie trzykrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych – RR=2,86 (95% CI: 1,23; 6,66), a NNH=25 (95% CI: 14; 102);
- ponad czterokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych – RR=4,27 (95% CI: 2,26; 8,08), a NNH=9 (95% CI: 7; 15);
- czterokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych – RR=4,00 (95% CI: 1,52; 10,52), a NNH=21 (95% CI: 13; 58);
- prawie siedmiokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzenia wątroby – RR=6,89 (95% CI: 3,49; 13,62), a NNH=6 (95% CI: 5; 9).

Zgodnie z wynikami badania Checkmate 067 stosowanie terapii skojarzonej NIWO+IPI w porównaniu z monoterapią NIWO nie wiązało się z różnicą istotną statystycznie w zakresie następujących punktów końcowych:

- utrata pacjentów z leczenia: z powodu zgonu;
- zdarzenia niepożądane III i IV stopnia związane z leczeniem, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów: świąd; nudności; gorączka; zmniejszenie apetytu; wymioty; nadczynności tarczycy; bóle stawów; ból głowy; duszność;
- zdarzenia niepożądane III i IV stopnia o potencjalnie immunologicznej etiologii: zaburzenia w zakresie płuc.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Opdivo:

- do działań niepożądanych leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkalcemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.
- do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą natomiast: zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, eozynofilia, reakcje związane z wlewem dożylnym, niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiperglikemia, odwodnienie, zapalenie wątroby, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, częstoskurcz, nadciśnienie, zatorowość płucna, duszność, kaszel, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, zaparcie, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka, bóle mięśniowo-szkieletowe, niewydolność nerek, obrzęk (w tym obwodowy), ból, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie NIWO + IPI z pozostałymi możliwymi komparatorami: pembrolizumabem lub dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem lub wemurafenibem stosowanym w skojarzeniu z kobimetynibem. Ponadto, konstrukcja badania nie uwzględniała oceny jakości życia pacjentów, co jest istotne w kontekście możliwego gorszego profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej - w wynikach odnotowano różnice istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej technologii względem komparatora (dot. utraty pacjentów z badania oraz zdarzeń niepożądanych III i VI stopnia związanych z leczeniem oraz o potencjalnie immunologicznej etiologii).

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu Checkmate 067 okres obserwacji pacjentów był za krótki dla osiągnięcia mediany dla pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia całkowitego w grupie NIWO+IPI. Nawet w najdłuższym okresie obserwacji, tj. 35,7 - 38 mies. (Wolchok 2017) nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej;
- wnioskodawca zaznacza w ograniczeniach badań, że niektóre wyniki badania Checkmate 067 podane są wyłącznie w postaci graficznej, co nie pozwala na wyciągnięcie wniosków dotyczących istotności/braku istotności statystycznej wyniku, natomiast w analizie klinicznej podano wyniki przeżycia ogólnego z dokładnymi przedziałami ufności nie wyjaśniając źródeł tych przedziałów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach analiz przedstawiono instrument dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*):



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 wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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 stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu z NIWO w monoterapii, przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów, w 30-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku niniejszej analizy,

dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako tożsame także dla perspektywy wspólnej. W oszacowaniach uwzględniono dyskontowanie: koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

- koszt niwolumabu i ipilimumabu;
- koszt interwencji stosowanych w 2. linii (dakarbazyne, karboplatyna+paklitaksel, wemurafenib+ kobimetynib, dabrafenib+trametinib);
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wynosi:

- bez uwzględnienia RSS – 101 021 PLN/QALY;
- z uwzględnieniem RSS – ██████████.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wynosi:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 1 850,35 PLN – dla dawki 40 mg;
 - 4 625,89 PLN – dla dawki 100 mg;

- z uwzględnieniem RSS:

██████████
██████████

W żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości nie został przekroczony próg opłacalności.

Największy wzrost wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- dopasowanie krzywej OS dla NIVO+IPI i NIVO do krzywej Weibulla (w wariancie podstawowym krzywe dopasowano do krzywej uogólnionej gamma) – zwiększenie ICUR o 159%
- uwzględnienie 10-letniego horyzontu czasowego – zwiększenie ICUR o 43%
- przyjęcie wieku pacjentów wchodzących do modelu jako 55 lat (w analizie podstawowej 60 lat) – wzrost ICUR o 39%
- udział w terapii 2. linii po leczeniu NIVO+IPI: zastosowanie chemioterapii równe ████████ - wzrost ICUR o 30%.

Największy spadek wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- dopasowanie krzywych OS i PFS dla NIVO+IPI i NIVO do krzywej loglogistycznej – zmniejszenie ICUR o 154%
- dopasowanie krzywej PFS dla NIVO+IPI i NIVO do krzywej loglogistycznej – zmniejszenie ICUR o 145%
- dyskontowanie: koszty 0%, wyniki zdrowotne 0% - zmniejszenie ICUR o 66%

- przyjęcie wieku pacjentów wchodzących do modelu jako 65 lat - zmniejszenie ICUR o 55%
- rozkład terapii 2 linii po leczeniu NIVO: ipilimumab [redacted] - zmniejszenie ICUR o 34%.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi ok. 62%. Przeprowadzona analiza wykazała również, że oceniana technologia jest bardziej skuteczna i tańsza (dominująca-IV ćwiartka) w ok. 39%.

Ograniczenia analizy

Ze względu na fakt, iż podstawą analizy ekonomicznej jest analiza kliniczna, wszystkie ograniczenia odnoszące się do efektywności klinicznej mają również zastosowanie do oceny opłacalności. Dlatego też podstawowym ograniczeniem jest fakt, iż w przedstawionych badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia. Dodatkowo nie przeprowadzono porównania z pozostałymi komparatorami (PEMBR i inhibitory BRAF+MEK).

Eksperti wskazani przez wnioskodawcę oszacowali, że obecnie w 1. linii leczenia NIWO w monoterapii jest stosowany u ok. [redacted] pacjentów bez mutacji w obrębie genu BRAF (i ok. [redacted] pacjentów z mutacją tego genu). PEMBRO z kolei podaje się ok. [redacted] pacjentów bez mutacji w obrębie genu BRAF (i [redacted] pacjentów z mutacją BRAF), wobec czego ma on [redacted].

Prognozowana struktura rynku po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego także wskazuje na [redacted].

[redacted] Pembrolizumab jest także wskazywany przez wytyczne kliniczne jako technologia zalecana w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry lub błony śluzowej (wytyczne NCCN 2016 i ESMO 2015).

W związku z powyższym, wobec zalecania przez wytyczne zarówno NIWO jak i PEMBRO, jak i [redacted] [redacted] w analizie populacji ogólnej powinno zostać przedstawione także porównanie NIWO+IPI vs PEMBRO. Wobec ograniczenia związanego z brakiem badań bezpośrednio porównujących NIWO+IPI z PEMBRO i koniecznością wykonania porównania pośredniego, zasadne byłoby przeprowadzenie chociaż zestawienia kosztów obydwu terapii. W związku z faktem, że wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów z mutacją, jak i bez mutacji w genie BRAF, wskazane byłoby również wykonanie dodatkowego zestawienia kosztów w populacji pacjentów BRAF(+) z inhibitorami BRAF+MEK.

Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem możliwości weryfikacji obliczeń ceny progowej wykonano obliczenia własne przy założeniu, że zmiennymi składającymi się na koszty były zarówno koszty NIWO, jak i IPI. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Agencję wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo w wariantcie z RRS wynosi [redacted].

Dodatkowo oszacowano koszt terapii NIWO+IPI vs PEMBRO do wystąpienia progresji. W obliczeniach nie uwzględniono różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy preparatami, a jedynie różnicę w kosztach stosowania poszczególnych terapii. Koszt 1 mg NIWO, IPI i PEMBRO przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy. Kosz 1 mg PEMBRO przyjęto na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-październik 2017.

Zarówno NIWO+IPI, jak i PEMBRO, stosowane są do momentu progresji choroby - zgodnie z kryteriami RECIST dla NIWO+IPI mediana PFS na podstawie analizy klinicznej to 11,5 miesiąca, a zgodnie z analizą weryfikacyjną dotyczącą PEMBRO (również zgodnie z kryteriami RECIST), PFS przy stosowaniu tej substancji wynosił 4,1 miesiąca.

Przyjęto dawkowanie takie samo jak w analizach wnioskodawcy, zgodnie z ChPL poszczególnych substancji. W obliczeniach uwzględniono koszt zakupu substancji czynnych oraz koszt podania leków wynoszący 486,72 zł (wartość tożsama z przyjętą w analizie wnioskodawcy). Średnią masę pacjenta również przyjęto na podstawie analiz wnioskodawcy. Ograniczenie niniejszych obliczeń stanowi nieuwzględnienie kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że koszt terapii pacjenta NIWO+IPI wynosi ok [REDACTED] podczas gdy monoterapii PEMBRO ok 88 tys. zł.

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 2017 r., poz. 1844, 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.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem. Dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca oszczoł, że liczba pacjentów włączana do programu będzie wynosić:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty niwolumabu i ipilimumabu,

- koszt pozostałych interwencji stosowanych w leczeniu czerniaka (dakarbazyna, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem, dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem, niwolumab, pembrolizumab),
- koszt podania leków,
- koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych.

Wprowadzenie finansowania terapii skojarzonej w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 36 775 430 PLN w 1. roku;
 - 55 691 383 PLN w 2. roku;
 - 61 154 028 PLN w 3 roku;
- przy uwzględnieniu RSS:
 - [redacted] w 1. roku;
 - [redacted] w 2. roku;
 - [redacted] w 3. roku.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników analizy wpływu na budżet jest niepewność rozmiaru populacji. Istnieje niezgodność pomiędzy analizami pod kątem rynku leków, których udziały ma przejąć wnioskowana terapia. W ramach analizy klinicznej oraz ekonomicznej za komparatory uznano monoterapię niwolumabem. Natomiast w analizie wpływu na budżet przyjęto, że docelowy poziom przejęcia rynku wnioskowanej terapii wyniesie [redacted] chorych z populacji BRAF+ oraz [redacted] chorych z grupy BRAF-, co jest zbieżne z oszacowaniem ekspertów Agencji. Taki udział w rynku wynika głównie z [redacted]

[redacted] Potwierdza to oszacowanie rynku dokonane przez ekspertów Agencji, którzy wskazali, że w przypadku objęcia refundacją terapii NIWO+IPI przejmie ona udziały w rynku w pierwszej linii leczenia pacjentów BRAF+ u około 7,5% pacjentów od terapii skojarzonej BRAF+MEK.

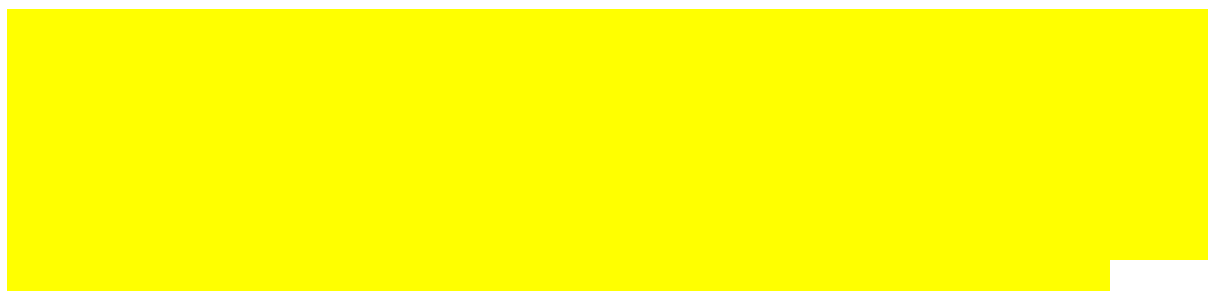
Dodatkowo należy zaznaczyć, że wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku nie jest wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania w scenariuszu podstawowym i maksymalnym.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią Narodowego Funduszu Zdrowia wnioskowany PL powinien stanowić część obecnego programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”, w ramach którego refundowane są monoterapia niwolumabem, pembrolizumabem i ipilimumabem.



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.

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

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną, proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z rozpowszechniania wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach związanych z zastosowaniem tych produktów. W opinii wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonych działań nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika.

Łączna suma szacowanych przez wnioskodawcę środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań przewyższa oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji wnioskowanej interwencji w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych pacjentów:

- Rutkowski 2016;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014;

- National Cancer Institute (NCI) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- European Consensus (EC) 2016;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015.

Rekomendacje polskie PTOK 2014 jako pierwszą linię leczenia w zaawansowanym stadium czerniaka wymieniają inhibitory BRAF: wemurafenib, dabrafenib oraz ipilimumab. W nowszych wytycznych Rutkowski 2016 dodatkowo wymienia się leczenie inhibitorami PD-L1: niwolumabem oraz pembrolizumabem.

Terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka zalecają dopiero najnowsze wytyczne zagraniczne NCI 2018 oraz NCCN 2017, zaznaczając jednak jej wyraźnie większą toksyczność w porównaniu do monoterapii tymi substancjami. W wytycznych europejskich EC 2016, które opracowano jeszcze przed opublikowaniem pełnych wyników badania Checkmate 067, nadmieniono również o wykazanej wyższej skuteczności terapii NIWO+IPI względem monoterapii NIWO lub IPI odnośnie przeżycia bez progresji choroby, zaznaczając, że nie ma jeszcze kompletnych danych na temat przeżycia całkowitego.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii:

- 1 pozytywną: pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2017
- 1 pozytywną warunkową: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- 1 negatywną: National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016.

W rekomendacjach pozytywnych (pCODR 2017 i NICE 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty kliniczne i efektywność kosztową w stosunku do niwolumabu lub ipilimumabu stosowanego w monoterapii (pCODR) oraz w stosunku do pembrolizumabu (NICE 2016). W rekomendacji negatywnej NCPE 2016 głównie zwraca się uwagę na nieefektywność kosztową w porównaniu do ipilimumabu w monoterapii, pembrolizumabu oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem.

Pomimo zapisu w charakterystyce produktu leczniczego, że w zakresie zwiększenia PFS, NIWO+IPI jest bardziej skuteczne niż NIWO w monoterapii tylko u pacjentów z niską ekspresją genu PD-L1, Rada NICE doszła do wniosku, że w obecnej sytuacji nie ma wystarczających dowodów aby ograniczyć refundację tylko do populacji z małą ekspresją PD-L1, ponieważ nie określono jednoznacznie punktu odcięcia PD-L1, dla którego można by wnioskować o odpowiedzi na leczenie i PFS. W rekomendacji kanadyjskiej pCODR 2017 zwrócono uwagę, że poziom ekspresji PD-L1 może wpływać na odpowiedź na leczenie, jednak informacje na ten temat nie są spójne i poziom ekspresji wspomnianego genu nie powinien wpływać na decyzję o leczeniu. Z kolei w rekomendacji irlandzkiej NCPE 2016 również odwołano się do wspomnianego zapisu w ChPL, przy czym podkreślono, że zastosowanie NIWO+IPI u wszystkich pacjentów, niezależnie od ekspresji PD-L1 może skutkować zwiększeniem ryzyka narażenia pacjentów na bardziej toksyczną terapię, która nie będzie bardziej skuteczna u tych osób niż monoterapia NIWO.

W Kanadzie (pCODR 2017) leczenie ograniczono do 1. linii, z kolei w rekomendacji NICE 2016 podano jedynie informację, że w modelu farmakoekonomicznym wnioskodawcy NIWO+IPI porównywano z komparatorami w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, co pozwala wnioskować, że NIWO+IPI ma być stosowane w 1. linii. W rekomendacji irlandzkiej (NCPE 2016) podano jedynie informację, że wnioskodawca wnosi o objęcie NIWO+IPI refundacją w ramach leczenia czerniaka w leczeniu szpitalnym, bez określenia linii leczenia w jakiej ma być stosowane wspomniane skojarzenie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) jest finansowany w następujących krajach: Austria, Dania, Finlandia, Grecja, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Tylko w jednym kraju (Holandia) stosowane są instrumenty podziału ryzyka

dla niwolumabu. Terapia skojarzona finansowana jest w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLA.4600.555.2016.PB.5), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501; Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 10ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), kod EAN 5909990872442; Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiolka 40ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium), kod EAN 5909990872459 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”, 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 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (ICD-10 C43)”
2. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.11.2017. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. Analiza weryfikacyjna