



Rekomendacja nr 31/2018

z dnia 11 kwietnia 2018r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.

Uzasadnienie rekomendacji

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

W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania pośredniego względem paklitakselu (komparator główny) wykorzystując model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną. Do porównania pośredniego włączono badania jednoramienne, przedstawiając wyniki dla 3 miesięcznych okresów. Różnica mediany przeżycia całkowitego wynosiła natomiast 1,5-1,7 miesiąca. Natomiast w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby różnica mediany tego okresu pomiędzy technologiami wynosiła 1,3-2,1 miesiąca.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż paklitaxel. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.



Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją wnioskowanego produktu nie znajduje uzasadnienia.

Przedmiot wniosku

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

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, cena zbytu netto: ████████ PLN
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, cena zbytu netto: ████████ PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” w ramach istniejącej grupy limitowej: niwolumab 1144.0 . Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM) oznaczany kodem ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawkczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. W 2014 roku w Polsce na raka pęcherza moczowego zachorowało 6700 osób (5100 mężczyzn i 1600 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet. Rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce po raku gruczołu krokowego pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w II linii leczenia raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu leczenia platynami zaleca się, poza terapią niwolumabem, m.in. stosowanie pembrolizumabu lub atezoliumabu, które nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13) obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych: miedniczki nerkowej, (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66), pęcherza moczowego (ICD-10 C67), cewki moczowej (ICD-10 C68), finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje w ramach chemioterapii: gemcytabina, dakarbazyna, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, metotreksat, winblastyna, winkrystyna, mitomicyna, winorelbina, temozolomid, tiotepa, irynotekan. W ramach JGP w leczeniu szpitalnym finansowany jest także docetaksel.

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla produktu leczniczego Opdivo stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wskazał terapię paklitakselem (PAK). Jako komparatory dodatkowe przyjął docetaksel (DOC) oraz gemcytabinę (GEM). Wybór ten uznać należy za zasadny.

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 nerwowokomórkowego 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.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym wymienionym w ostatniej z powyższych pozycji.

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.

Ocena skuteczności niwolumabu względem komparatorów została przeprowadzona w ramach porównania pośredniego, wykorzystując odnalezione badania z niższego poziomu wiarygodności. Porównanie przeprowadzono poprzez wykonanie modelu regresji wyników z jednoramiennych badań dla niwolumabu i wykorzystaniu tego modelu do prognozowania wyników dla komparatorów. Wyniki przedstawiano w 3-miesięcznych okresach czasowych. Ze względu na niską wiarygodność przeprowadzonego porównania w niniejszej rekomendacji ograniczono się do przedstawienia wyników z poszczególnych ramion tylko dla porównania z komparatorem głównym.

Do przeglądu systematycznego włączono: 2 jednoramienne badania kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego:

- Checkmate 032 (publikacja: Sharma 2016). W badaniu uczestniczyło 78 pacjentów, zaś mediana okresu obserwacji wyniosła 15,2 miesiąca.
- Checkmate 275 (Sharma 2017 oraz abstrakt Necchi 2017 - wyniki dot. jakości życia). W badaniu uczestniczyło 265 pacjentów, zaś mediana okresu obserwacji wyniosła 7 miesięcy.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo paklitakselu oceniono na podstawie:

- 1 badania randomizowanego (ang. randomized controlled trial) RCT Jones 2017 (paklitaksel vs pazopanib); Liczba pacjentów wyniosła 65 osób, zaś mediana okresu obserwacji wyniosła 18 miesięcy.
- 2 badań jednoramiennych July 2009 i Vaughn 2002. Liczba pacjentów wyniosła 45 i 31 osób, zaś mediana okresu obserwacji wyniosła 7 i 7,2 miesiąca.

Badania oceniono za pomocą skali NICE służącej do oceny jednoramiennych badań klinicznych. Badania dla niwolumabu oceniono na 6 pkt w 8 punktowej skali. W obu badaniach punktów nie przyznano za brak opisu włączania pacjentów do badania oraz nieprospektywny sposób gromadzenia danych. Badania dla komparatorów oceniono na 4/8 punktów. Punkty odjęto za jednośrodkowość badań, retrospektywne gromadzenie danych, brak wyników dla podgrup pacjentów oraz brak informacji o kolejności kwalifikacji do badań.

Skuteczność

W badaniach dotyczących pacjentów leczonych niwolumabem mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival OS) wyniosła od 8,7 miesiąca do 9,7 miesiąca. W badaniach Jones 2017 i Vaughn 2002 dotyczących pacjentów leczonych paklitakselem mediana OS wyniosła od 7,2 do 8 miesięcy. W porównaniu pośrednim wnioskodawca wykazał, że leczenie niwolumabem wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym, dopiero od 9 miesiąca stosowania w porównaniu do stosowania paklitakselu. Wyniki w pierwszych trzech, 3 miesięcznych, okresach czasowych nie osiągnęły istotności statystycznej.

W populacji ogólnej pacjentów leczonych niwolumabem, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) wyniosła od 2 miesiąca do 2,8 miesiąca. Natomiast w badaniu Jones 2017 przedstawiającym wyniki leczenia 65 pacjentów paklitakselem mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca. W porównaniu pośrednim wnioskodawca wykazał, że stosowanie niwolumabu wiąże się z istotnie statystycznie krótszym przeżyciem wolnym od progresji dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych w porównaniu do paklitakselu, natomiast od 9 miesiąca mediana PFS jest istotnie statystycznie dłuższa na korzyść niwolumabu.

Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie leczonych niwolumabem wyniósł od 17% do 18%. W badaniach odnoszących się do pacjentów leczonych paklitakselem odsetek ten wyniósł od 7% do 16%. Porównanie pośrednie wykazało, że prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu.

Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem, u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł od 19% do 24%. W przypadku badań dla paklitakselu odsetek ten wyniósł od 9% do 26%. Porównanie pośrednie wnioskodawcy wykazało, że prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu.

Wpływ leczenia na jakość życia pacjentów leczonych niwolumabem badano wyłącznie w badaniu Checkmate 275. Do pomiaru jakości życia wykorzystano kwestionariusze:

- EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania roli, społecznego

i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe).

- EuroQoL EQ-5D - znormalizowany kwestionariusz do stosowania jako miara zgłaszanego przez pacjenta ogólnego stanu zdrowia. Zawiera 5 domen (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, lęk) oraz wizualną skalę analogową do oceny odczuwanego bólu. Skala kwestionariusza EQ-5D również mieści się w przedziale od 0 do 100, gdzie niższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia, a klinicznie znacząca zmiana wynosiła co najmniej 7 punktów.

Spśród wyników mierzonych kwestionariuszem QLQ-C30 w publikacji Sharma 2017 przedstawiono jedynie te dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia. Wyniki podano za okres pierwszych 41 tygodni ze względu na małą grupę badanych uczestniczących w późniejszych wizytach. Ogólny stan zdrowia ulegał stałej poprawie w miarę postępu terapii niwolumabem, natomiast jakość życia mierzona zmianą w stosunku do wartości wyjściowych utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały okres obserwacji. Zmiana o 10 punktów oznaczała w przypadku wyników tego kwestionariusza klinicznie znaczącą zmianę.

Wyniki mierzone kwestionariuszem EQ-5D wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia początkowej fazy terapii (do 9 tygodnia) i ulegały poprawie do końca okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo

W badaniu Checkmate 275 wśród 270 pacjentów leczonych niwolumabem raportowano 138 zgonów (51%), z czego 121 (88%) było związane z progresją choroby. Natomiast w badaniu Checkmate 032 podano, że 60 z 78 (77%) pacjentów zmarło lub przerwało leczenie z powodu progresji choroby.

W badaniach Checkmate 032 i Checkmate 275 od 4% do 5% pacjentów zmarło z powodów niezwiązanych z progresją choroby, przy czym po 3 zgony w każdym badaniu były zakwalifikowane jako związane z leczeniem niwolumabem. Wśród 45 pacjentów leczonych paklitakselem w badaniu Joly 2009 odnotowano 5 zgonów (11%), ale nie podano ile z nich było związanych z leczeniem. W dwóch pozostałych badaniach dotyczących leczenia paklitakselem nie podano liczby pacjentów, u których wystąpił zgon podczas terapii.

W badaniach dotyczących pacjentów leczonych niwolumabem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stanowiły od 64% do 81% wszystkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu Checkmate 032 wystąpiły u 46% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 3-5% chorych. Wyniki badania Jones 2017 dotyczących paklitakselu wskazują, że wśród 73% pacjentów występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a 7,8% z nich przerwało leczenie z powodu toksyczności. W badaniu Joly 2009 przerwanie leczenia paklitakselem z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano wśród 13% pacjentów.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo do działań występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Opdivo (niwolumab). Do najczęściej rejestrowanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

Food and Drug Administration (FDA) w komunikacie z 6 marca 2018 roku dopuściła możliwość zmiany dawkowania niwolumabu w ramach leczenia m.in. raka urotelialnego. Oprócz dawkowania 240 mg co 2 tygodnie umożliwiono również podawanie dawki 480 mg co 4 tygodnie. Zmieniono także czas podania leku na krótszy, 30-minutowy wlew dożylny.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

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

- Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących niwolumab w analizowanym wskazaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina). Do analizy włączono badania stanowiące próby jednoramienne o obniżonej jakości oraz pojedyncze ramiona badań RCT
- Brak badań randomizowanych ze wspólnym komparatorem umożliwiających porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólną referencję. Porównanie pośrednie (NIWO vs PAK) w analizie klinicznej zostało oparte na regresji wyników, w związku z czym nie ma pewności, czy jakiegokolwiek nieznanego lub niezamierzonego czynnika prognostycznego nieobecny w modelu regresji wyników mógł mieć wpływ na badane wyniki.
- Populacje w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy były heterogeniczne. Odsetek pacjentów z przerzutami do wątroby i kości był większy w badaniach dla paklitakselu. W badaniach dotyczących komparatorów większy był również odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG > 1. Może to sugerować gorszy stan zdrowia pacjentów włączanych do badania, co może mieć odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach. Duża heterogeniczność populacji wpływa na niską wiarygodność wyników porównania pośredniego .
- Badania różniły się pomiędzy rodzajem przedstawionych wyników badań. W jednoramiennych badaniach Joly 2009 i Vaughn 2002 dotyczących populacji chorych leczonych paklitakselem nie przedstawiono wyników mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, a w badaniu Joly 2009 dodatkowo nie przedstawiono mediany przeżycia całkowitego. Zgony pacjentów leczonych paklitakselem raportowano tylko w jednym badaniu Joly 2009. W badaniach dotyczących komparatorów nie podano również wszystkich wyników odnośnie działań niepożądanych, np. liczby zgonów czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, przez co nie było możliwe pełne porównanie terapii pod kątem bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów zostały przedstawione jedynie dla niwolumabu w badaniu Checkmate 275 oraz dla paklitakselu w badaniach Joly 2009 i Jones 2017. W pozostałych badaniach nie przedstawiano wyników dotyczących jakości życia pacjentów.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- Nie we wszystkich badaniach raportowano początkowe wartości dla czynników w modelach predykcyjnych (np. hemoglobiny), ważnych dla porównania tych modeli.
- Brak możliwości weryfikacji niektórych wyników, np. przedziałów ufności dla wyników jakości życia pacjentów w badaniu Checkmate 275, ponieważ zostały one przedstawione jedynie w formie graficznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 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 efektywności kosztowej niwolumabu przeprowadzono względem paklitakselu z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnym (30 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent), która jest tożsama z perspektywą NFZ. W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce paklitakselu jest droższe i skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. W scenariuszu z RSS z perspektywy NFZ oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł [] zł/QALY. W przypadku scenariusza bez RSS oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 184 140 zł/QALY. Obie wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto produktu Opdivo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 684,47 zł dla dawki 40 mg i 4 211,18 zł dla dawki 100 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wzrost wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- Uwzględnienie docetakselu jako komparatora (w miejsce paklitakselu) – zwiększenie ICUR o ok. 60%
- Przyjęcie gemcytabiny jako komparatora – zwiększenie ICUR o ok. 15%

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

- Zastosowanie modelu opierającego się na parametrach umożliwiających lepsze dopasowanie do krzywej OS lecz generującego mało wiarygodne wyniki kliniczne zmniejszenie ICUR o ok. 37%
- Uwzględnienie 0% stóp dyskontowych dla kosztów i efektów – zmniejszenie ICUR o ok. 15%

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z niewielkim (<1%) ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%. Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej będzie efektywne kosztowo jest bliskie 0%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W analizie ekonomicznej (AE) uwzględniono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego, które cechuje się obniżoną wiarygodnością, co również przekłada się na analizę ekonomiczną. Szczególnie istotnym ograniczeniem analizy klinicznej, wpływającym także na AE, jest brak badań bezpośrednio porównujących NIWO z komparatorami. Niepewność związaną z koniecznością wnioskowania na temat skuteczności NIWO w porównaniu z komparatorami na podstawie porównania pośredniego oraz brak badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa NIWO i komparatorów zostały silnie podkreślone także w rekomendacji NICE z 2018 r. Ograniczenie stanowi także konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont badań.

Nie uzasadniono założenia, że działania niepożądane będą generować jedynie jednorazowy koszt podczas pierwszego cyklu przed progresją (tj. w 1 miesiącu). Wspomniane założenie zostało przedstawione jedynie w podsumowaniu założeń modelu, a brak wyjaśnienia jest szczególnie istotny w kontekście braku badań bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo stosowania NIWO i komparatorów. Ograniczenie analizy stanowi zatem brak przetestowania w analizie wrażliwości wpływu uwzględnienia częstszego występowania działań niepożądanych na ICUR.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

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

W analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo NIWO z komparatorami, w związku z powyższym w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Obliczenia własne wskazują, że urzędowa cena zbytu niwolumabu w scenariuszu z RSS, przy której koszt stosowania będzie mniejszy niż koszt PAK, powinien być nie większy niż █████ zł dla dawki 40 mg i █████ zł dla 100 mg.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie niwolumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 139 i 236 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków; koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii; koszty leczenia po progresji w trakcie terapii; koszty opieki podtrzymującej po zakończeniu leczenia; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty opieki w stanie terminalnym (poprzedzającej zgon).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niwolumabu (Opdivo) wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wyniosą ok. ██████████ zł w pierwszym roku i ok. ██████████ zł w 2 roku. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 13,5 mln zł w pierwszym roku i o ok. 32,6 mln zł w drugim roku.

W scenariuszach skrajnych uwzględniono minimalną (odpowiednio ██████████ pacjentów w pierwszym i drugim roku analizy) i maksymalną liczebność populacji (odpowiednio ██████████ pacjentów w kolejnych latach).

W scenariuszu minimalnym wydatki płatnika publicznego wzrosną o 10,83 mln zł w pierwszym roku analizy i o 26,07 mln zł w drugim roku analizy w wariantcie bez RSS oraz o ██████████ zł w pierwszym roku analizy i o ██████████ zł w drugim roku analizy w wariantcie z RSS.

W scenariuszu maksymalnym wydatki płatnika publicznego wzrosną o 16,24 mln zł w pierwszym roku analizy i o 39,10 mln zł w drugim roku analizy w wariantcie bez RSS oraz o ██████████ zł w pierwszym roku analizy i o ██████████ zł w drugim roku analizy w wariantcie z RSS.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W modelu założono, że wystąpienie działań niepożądanych 3.-4. stopnia będzie powodować jednorazowy koszt podczas pierwszego cyklu przed progresją (tj. 1 miesiąc), co w opinii Agencji nie jest uzasadnionym podejściem. Uwzględnione w modelu działania niepożądane występują z podobnym prawdopodobieństwem zarówno w przypadku niwolumabu jak i komparatora, zatem założenie to nie wpływa w istotny sposób na wyniki analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego dopuszczono pacjentów z niektórymi aktywnymi chorobami autoimmunologicznymi (cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycą i bielactwem). Według zapisów w ChPL Opdivo chorzy, u których wystąpią działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, m.in. cukrzyca czy niedoczynność tarczycy powinni wstrzymać lub trwale odstawić leczenie niwolumabem.

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.

Proponowane przez wnioskodawcę źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z obniżenia limitu finansowania dla rytuksymabu. Obniżenie limitu finansowania spowodowane ma być wprowadzeniem na rynek tańszych odpowiedników dla leku MabThera, w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej dla tej substancji.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy wskazują, że zaproponowane rozwiązanie wygeneruje oszczędności (ok. 113 mln zł) wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu we wszystkich wariantach analizy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji kliniczne odnoszących się do leczenia raka uroterialnego:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017;
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2014;
- American Society of Clinical Oncology – ASCO 2016;
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2015
- National Cancer Institute - NCI 2018
- Polskie Towarzystwo Urologiczne - PTU 2013
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2013.

Według odnalezionych wytycznych chorych na nieoperacyjnego raka o lokalizacji pozapęcherzowej leczy się według tych samych zasad, co chorych na raka pęcherza moczowego. Rekomendacje polskie jako pierwszą linię leczenia w zaawansowanym stadium raka pęcherza moczowego wymieniają schematy chemioterapii oparte na cisplatynie: MVAC (metotreksat, winblastyna, adriamycyna i cisplatyna) oraz GC (gemcytabina, cisplatyna). Zarówno wytyczne PTU 2013 jak i PTOK 2013 nie precyzują standardu leczenia w II linii dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, że wytyczne te publikowane były jeszcze przed zarejestrowaniem immunoterapeutyków we wnioskowanym wskazaniu.

Według wytycznych amerykańskich NCCN 2017 w drugiej linii oprócz pembrolizumabu i atezolizumabu rekomendowany jest również niwolumab. Wytyczne NCCN 2017 przyznają pembrolizumabowi silniejszą rekomendację niż atezolizumabowi i niwolumabowi. Inne amerykańskie wytyczne NCI 2018 wymieniają niwolumab oraz atezolizumab jako terapię opcjonalną w II linii leczenia raka pęcherza moczowego uzasadniając rekomendację wynikami najnowszych badań klinicznych. Pozostałe, starsze

wytyczne zagraniczne, podobnie jak polskie, nie wspominają o możliwości leczenia niwolumabem pacjentów z rakiem urotelialnym.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne: brytyjską National Institute for Health and Care Excellence 2018, szkocką Scottish Medicines Consortium 2017 oraz niemiecką Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. Wszystkie odnalezione rekomendacje są negatywne, a w uzasadnieniach zwraca się uwagę przede wszystkim na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami, którymi są paklitaksel, docetaksel, winflunina lub BSC. W rekomendacjach podkreślano także brak efektywności kosztowej niwolumabu w porównaniu do komparatorów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia lekiem Opdivo (niwolumab) finansowana jest w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 1 kraju (Grecji) o PKB zbliżonym do Polski. Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi 100%. Tylko w dwóch krajach (Belgii i Holandii) stosowane są instrumenty podziału ryzyka dla niwolumabu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.01.2018. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1457.2017.9.MB, PLR.4600.1458.2017.9.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518; Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501PLN 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 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny
2. Raport nr OT.4331.2.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny”. Data ukończenia: 28 marca 2018