



Rekomendacja nr 105/2019

z dnia 4 grudnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) + Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442;
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220518,

w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na 2 badaniach RCT bezpośrednio porównujące niwolumab + ipilimumab (NIV+IPI) z sunitynibem (SUN) (CheckMate 214) oraz bezpośrednio porównujące niwolumab + ipilimumab z INF alfa (GLOBAL ARCC). W ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono porównania z pazopanibem, który wraz z sunitynibem jest refundowany w ramach aktualnego programu lekowego w subpopulacji pacjentów z z rokowaniem pośrednim. Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest również fakt, że nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących niwolumab + ipilimumab z temsirolimusem (TEMS), lekiem finansowanym



w ramach aktualnego programu lekowego w populacji pacjentów o niekorzystnym rokowaniu. Nie przeprowadzono także porównania pośredniego wnioskowanego leku z TEMS. Porównanie NIV+IPI vs TEMS przeprowadzono jedynie metodą zestawienia jakościowego, poprzez zestawienie wyników badań CheckMate 2014 i GLOBAL ARCC.

Wyniki badania CheckMate 214 wskazują na istotną statystycznie przewagę NIV+IPI nad SUN w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz w odniesieniu do ogólnych, częściowych i całkowitych odpowiedzi na leczenie (ORR), jak również w zakresie poprawy jakości życia.

W przypadku porównania z TEMS, wyniki zestawienia jakościowego wskazują, iż w populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, w grupie leczonej NIV+IPI większy był odsetek OS w 12. i 24. mies, odsetek PFS, a także odsetek pacjentów z ORR w porównaniu z grupą leczoną TEMS.

Zgodnie z wynikami dotyczącymi profilu bezpieczeństwa stosowanie NIV+IPI w populacji w podgrupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) względem SUN wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień ciężkości) takich jak: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie i anemia, ponadto w grupie NIV + IPI rzadziej raportowano niektóre zdarzenia zaliczane do stopnia 3–4, w tym: zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy i nadciśnienie. Z drugiej strony u pacjentów leczonych NIV + IPI odnotowano wyższe ryzyko występowania gorączki, świądu, wysypki (w tym stopnia 3–4.) i bólu stawów (w tym stopnia 3–4.).

W odniesieniu do działań niepożądanych szczegółowych raportowanych w badaniach CheckMate 214 i GLOBAL ARCC, wśród pacjentów leczonych NIV+IPI rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS odnotowywano zdarzenia takie jak: wysypka, anemia (w tym stopnia 3–4.), nudności, zapalenie jamy ustnej. Z kolei u pacjentów leczonych TEMS rzadziej raportowano biegunki.

Analiza ekonomiczna wskazuje że stosowanie NIV+IPI zarówno w miejsce SUN, jak i w miejsce TEMS

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, że dla wnioskowanej technologii wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, zamiast rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL.

Analiza wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazuje, że

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca oszacowanie struktury przejęcia udziału w rynku przez NIV+IPI oszacował na podstawie danych o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem i pazopanibem. Zatem komparatory przyjęte dla analizy klinicznej i ekonomicznej nie są spójne z komparatorami z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Stosowanie ocenianej technologii w miejsce alternatywnej nie jest efektywne kosztowo mimo zaproponowania RSS przez wnioskodawcę. Jednocześnie objęcie leku refundacją na proponowanych warunkach wiązałoby się z wysokimi kosztami po stronie płatnika publicznego. Tym samym należy uznać proponowany instrument za niewystarczający i wymagający pogłębienia.

Należy także podkreślić, iż nie zaproponowano modyfikacji istniejącego programu lekowego, tak aby umożliwić przejście pacjenta do drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu niwolumabu + ipilimumabu stosowanego w pierwszej linii. Program powinien być uzupełniony w tym zakresie w celu zapewnienia kontynuacji leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN;
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220518, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN,

w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejących grup limitowych: 1144.0 Niwolumab; 1124.0 Ipilimumab. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC). Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są: palenie tytoniu, narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest), otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne, nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienianie miednicy.

Stopień ryzyka niepomysłnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl. W zależności

od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥ 3 czynników) rokowania.

Skala IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) jest modyfikacją skali MSKCC i obejmuje ocenę 6 parametrów: stanu sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego $< 80\%$, stężenia hemoglobiny, czasu od rozpoznania do wystąpienia przerzutów (< 1 roku), skorygowanego stężenia wapnia, liczby płytek krwi oraz liczby neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że pierwszą linią terapii raka nerki w populacji pacjentów z umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniem oprócz niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z impilimumabem są aksytynib w skojarzeniu z pembrolizumabem, a także kabozantynib. Ponadto zalecane są: sunitynib, pazopanib, aksytynib + awelumab, temsirolimus i aksytynib. Przy czym stosowanie poszczególnych leków/schematów leczenia jest zależne od organizacji wydającej zalecenia i nie jest identyczne. W opinii ekspertów klinicznych w kategorii rokowania pośredniego stosowane są sunitynib lub pazopanib, zaś w kategorii rokowania niekorzystnego temsyrolimus.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: aksytynib, kabozantynib, ewerolimus, niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, temsyrolimus. Dostępność poszczególnych leków jest ograniczona przez kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” – w I linii leczenia pacjentów z rokowaniem korzystnym i pośrednim refundowany jest sunitynib i pazopanib, a w I linii leczenia pacjentów z rokowaniem niekorzystnym refundowany jest temsyrolimus.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim nieleczonych wcześniej farmakologicznie wybrał sunitynib. Należy podkreślić że w ramach obowiązującego programu lekowego w analizowanym wskazaniu finansowany jest także pazopanib. Wybór sunitynibu i pazopanibu jako komparatora w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim potwierdzają także najnowsze rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów. Tym samym, w opinii Agencji wybór komparatora w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim nie odzwierciedla w pełni aktualnej praktyki klinicznej. Jako dodatkowy komparator wnioskodawca wskazał temsyrolimus, co należy uznać za zasadne, ponieważ lek ten jest refundowany w populacji pacjentów o niekorzystnym rokowaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

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. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

Niwolumab 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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (CHPL) Yervoy (ipilimumab) zarejestrowane wskazania do stosowania obejmują m.in.:

- Rak nerkowokomórkowy (RCC) – Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem

W przypadku ChPL Opdivo (niwolumab) lek jest zarejestrowany m.in. we wskazaniu:

- Rak nerkowokomórkowy (RCC) – Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) i jest zawężone w porównaniu do wskazania rejestracyjnego poprzez zdefiniowane, szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia do wnioskowanego programu lekowego. Oceniana technologia, zgodnie z wnioskiem ma być dostępna w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” jako kolejna z opcji terapeutycznych w I linii leczenia.

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 wnioskodawcy, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo) w terapii skojarzonej z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych, przeprowadzono na podstawie badań RCT:

- CheckMate 214 (publikacja główna Motzer 2018), bezpośrednio porównujące niwolumab + ipilimumab (NIW+IPI) z sunitynibem (SUN) – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III. Hipoteza badawcza: *superiority*. Okres obserwacji: Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017 (mediana OB 25,2 mies.); Analiza II: data odcięcia 1 III 2018 (minimalny OB 24 mies.); Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018 (mediana OB 32,4 mies.). Liczba pacjentów: NIW+IPI: n=550; SUN: n=546.

- GLOBAL ARCC (publikacja główna Hudes 2007), bezpośrednio porównujące temrolisimus (TEMS) z interferonem alfa (INF alfa, IFN α) – randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, niezaślepienie, III fazy. Hipoteza badawcza: *non-superiority*. Okres obserwacji: brak danych. Okres leczenia: TEMS: 17 (1-126) tyg. IFN α : 8 (1-124) tyg. Liczba pacjentów: TEMS: n=209; IFN α : n=207.

Ocenę jakości badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w obszarze zaślepienia pacjentów i personelu odnotowano w badaniach CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC, a dodatkowo niejasne ryzyko dotyczące ukrycia kodu alokacji oraz kompletności danych odnotowano w badaniu GLOBAL ARCC.

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono następujące skale / kwestionariusze medyczne:

- FCSI-19 (ang. *Functional Assessment Symptom Index-19*) – Ocena jakości życia w 19 subskalach, łącznie w 4 domenach wg skali w zakresie 0-76. Wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia;
- FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) – Ocena jakości życia w 27 subskalach, łącznie w 4 domenach wg skali w zakresie 0-108. Wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia;
- EQ-5D-3L (ang. *European Quality of life questionnaire – 5 dimensions – 3 levels*) – Ocena jakości życia w dwóch częściach. Część opisowa w 5 domenach: mobilność, samoobsługa, zwykłe, codzienne czynności, ból / dyskomfort, lęk / depresja gdzie utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych domen opisane są jako trzy możliwe poziomy. Część wizualna: skala analogowa, za pomocą której pacjent ocenia swój obecny stan zdrowia wg skali w zakresie 0-100. Wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR (ang. *hazard ratio*) – iloraz hazardów;
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans;
- RD (ang. *risk difference*) – różnica ryzyka;
- NNT (ang. *number needed to treat*) – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- MD (ang. *mean difference*) – różnica średnich.

Skuteczność

Porównanie NIV+IPI vs SUN (Badanie CheckMate 214)

W ramach niniejszej analizy przedstawiono najnowsze wyniki badania (data odcięcia 6.08.2018, mediana OB: 32,4 mies.) w populacji z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem.

Zgodnie w wynikami badania odnotowano istotną statystycznie przewagę NIV+IPI nad SUN w odniesieniu do punktów końcowych:

1) Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji

- wydłużenie przeżycia całkowitego – Zgodnie z danymi z najnowszej analizy cząstkowej w grupie otrzymującej NIV+IPI mediana OS nie została osiągnięta względem grupy otrzymującej SUN (26,6 mies.; 95%CI [22,1; 33,4]). Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 34% wyższe w grupie NIV+IPI vs. SUN, HR=0,66 95% CI (0,54; 0,80);

- dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji – Mediana PFS w grupie NIV+IPI wynosiła 8,2 mies. vs. 8,3 mies. w grupie SUN. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 23% wyższe w grupie NIV+IPI vs. SUN, HR=0,77 95% CI (0,65; 0,90).

2) Odpowiedź na leczenie

- lepsza odpowiedź na leczenie oceniana wg IMDC w zakresie:
 - ✓ większego odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) – 178/425 (42%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 124/422 (29%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 1,73 razy większa w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN, OR=1,73 95% CI (1,30; 2,30);
 - ✓ większego odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR ang. *complete response*) – 48/425 (11%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 5/422 (1%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 10,62 razy większa w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN, OR=10,62 95% CI (4,18; 26,95);
 - ✓ większego odsetka w trakcie odpowiedzi (OnR ang. *ongoing response*) – 104/176 (59%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 43/124 (35%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,72 razy większa w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN, OR=2,72 95% CI (1,69; 4,38).

Natomiast analiza wyników badania wykazała:

- ✓ większy odsetek pacjentów z chorobą postępującą (PD ang. *progressive disease*) – 106/425 (25%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 80/422 (19%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 1,42 razy większa w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN, OR=1,42 95% CI (1,02; 1,97);
- ✓ mniejszy odsetek pacjentów z chorobą stabilną (SD ang. *stable disease*) – 110/425 (26%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 174/422 (41%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 50% razy mniejsza w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN, OR=0,50 95% CI (0,37; 0,67).

W przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi częściowej (PR ang. *partial response*) oraz pacjentów w trakcie odpowiedzi (OnCR ang. *ongoing complete response*) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

3) Jakość życia

- poprawa jakości życia w odniesieniu do zmiany ogólnych wyników kwestionariuszy FKSI-19 oraz FACT-G po 6- oraz 24 mies. oraz większości ocenianych domen obydwu kwestionariuszy po 6 miesiącach obserwacji w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN:
 - ✓ wg FKSI-19 różnica średnich ogółem wyniosła MD= 3,55, 95%CI (2,10; 5,00);
 - ✓ wg FACT-G różnica średnich ogółem wyniosła MD= 3,71, 95%CI (1,51; 5,91);

Brak różnic pomiędzy NIV+IPI a SUN odnotowano w odniesieniu do domeny emocjonalnej objawów związanych z chorobą (DRS, ang. *disease-related symptoms*) w kwestionariuszu FKSI-19 oraz w odniesieniu do domeny dobrostanu społecznego/rodzinnego w kwestionariuszu FACT-G po 6 mies. obserwacji. Istotną statystycznie przewagę stosowania NIV + IPI nad SUN obserwowano także w przypadku zmiany wyniku dla indeksu użyteczności oraz skali wzrokowo-analogowej (VAS, ang. *visual-analog scale*) kwestionariusza EQ-5D-3L w 6-mies. okresie obserwacji, przy czym różnica ta nie została utrzymana w dłuższym horyzoncie czasowym.

Porównanie NIV+IPI vs TEMS (zestawienie wyników)

Na podstawie wyników badania GLOBAL ARCC oraz CheckMate 214 przedstawiono zestawienie jakościowe wyników dla punktów końcowych dotyczących OS, PFS i odpowiedzi na leczenie oraz wybranych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa dla populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym.

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują, iż w populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, w grupie leczonej NIV+IPI w porównaniu z grupą leczoną TEMS większy był odsetek OS w 12. mies. (80,1% vs 45,0%) i 24. mies. (66,5% vs 23,6%), prawdopodobieństwo PFS w 12. mies. (41% vs 13,5%) i 24. mies. (30% vs 3,8%), a także odsetek pacjentów z ORR (42% vs 9%), odsetek pacjentów z CR (9% vs 0%) oraz odsetek pacjentów z PR (32% vs 9%). W grupie NIV + IPI dłuższa była mediana PFS (11,6 mies. vs 5,6 mies.). W grupie NIV + IPI nie osiągnięto mediany OS oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR ang. *duration of response*), zaś w grupie TEMS mediana OS wynosiła 10,9 mies., a mediana DR 11,1 mies.

Bezpieczeństwo

Porównanie NIV+IPI vs SUN (Badanie CheckMate 214)

W analizie wnioskodawcy dane dotyczące profilu bezpieczeństwa NIV+IPI względem SUN analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (populacja ITT ang. *intent-to-treat*), uwzględniając także w miarę możliwości wyniki w populacji z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem.

W podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC nie wystąpiły różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs ang. *adverse events*) ogółem.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grupy NIV+IPI w porównaniu z grupą SUN:

- AE stopnia 3. i 4. wystąpiły u 275/423 (65%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 315/416 (76%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 40% mniejsza w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN, OR=0,60 95%CI (0,44; 0,80);
- AE związane z leczeniem wystąpiły u 388/423 (92%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 403/416 (97%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 64% mniejsza w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN, OR=0,36 95% CI (0,19; 0,69);
- AE związane z leczeniem stopnia 3. i 4. wystąpiły u 190/423 (45%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 254/416 (61%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 48% mniejsza w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN OR=0,52 95% CI (0,40; 0,68);
- Zaprzeszczenie leczenia ogółem raportowano u 320/425 (75%) pacjentów w grupie NIV+IPI vs. 359/422 (85%) w grupie SUN. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 47% mniejsza w grupie NIV+IPI w porównaniu z SUN OR=0,53 95% CI (0,38; 0,76).

Stosowanie NIV+IPI w populacji w podgrupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg IMDC względem SUN wiązało się także z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień ciężkości) takich jak: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie i anemia. Ponadto w grupie NIV+IPI istotnie statystycznie rzadziej raportowano niektóre zdarzenia zaliczane do stopnia 3–4, w tym: zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwowy i nadciśnienie. Z drugiej strony u pacjentów leczonych NIV+IPI odnotowano wyższe ryzyko występowania gorączki, świądu, wysypki (w tym stopnia 3–4.) i bólu stawów (w tym stopnia 3–4.).

Porównanie NIV+IPI vs TEMS (zestawienie wyników)

W populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym odsetek chorych doświadczających AE stopnia 3–4. oraz AE związanych z leczeniem stopnia 3–4. w grupie leczonej NIV+IPI w badaniu CheckMate 214 liczbowo był zbliżony do raportowanego w grupie TEMS w badaniu GLOBAL ARCC. Należy jednak

zauważyć, iż u pacjentów leczonych NIV+IPI znacznie rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS dochodziło do zaprzestania leczenia (75% vs 98%).

W odniesieniu do AE szczegółowych raportowanych w badaniach CheckMate 214 i GLOBAL ARCC, wśród pacjentów leczonych NIV+IPI rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS odnotowywano zdarzenia takie jak: wysypka, anemia (w tym stopnia 3–4.), nudności, zapalenie jamy ustnej. Z kolei u pacjentów leczonych TEMS rzadziej raportowano biegunki.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Yervoy działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) w związku z zastosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w RCC są:

- Zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy;
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie apetytu;
- Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, neuropatia obwodowa, zawroty głowy;
- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, gorączka;
- Badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Na stronie Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) odnaleziono dokument FDA, w którym w 2017 r. w ramach FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), poinformowano o potencjalnie toksycznym działaniu ipilimumabu oraz niwolumabu na oczy, obejmującym ryzyko ciężkiej utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA)

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy wpływają następujące aspekty:

- badanie CheckMate 214 jest badaniem dotąd niezakończonym (data zakończenia wg clinicaltrials.gov to 30 września 2019 r.), zatem pełna ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIV+IPI nie jest dostępna. Przy czym zebrane do tej pory wyniki analiz cząstkowych wskazują na przewagę ocenianej interwencji w porównaniu do sunitynibu i były podstawą dla EMA odnośnie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianej interwencji.
- badania włączone do analizy klinicznej badania (CheckMate 214, GLOBAL ARCC) zostały przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja wnioskowana. W przypadku badania CheckMate 214 rozbieżność ta dotyczyła uwzględnienia w populacji badania także pacjentów z rokowaniem korzystnym, przy czym należy zauważyć, że w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją odnośnie grupy rokowniczej, co pozwala uzyskane dla populacji docelowej wyniki traktować jako w pełni wiarygodne. Z kolei w przypadku badania GLOBAL

ARCC, które dotyczyło terapii temsyrolimusem, rozbieżności te w szczególności dotyczyły faktu, iż badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów o różnych typach histologicznych raka nerkowokomórkowego oraz o gorszym stanie sprawności ogólnej niż chorzy z populacji docelowej.

- brak badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI vs TEMS. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego, argumentując ten fakt dużymi różnicami między włączonymi badaniami. W związku z powyższym przedstawiono jedynie zestawienie jakościowe wyników, co stanowi ograniczenie wnioskowania w odniesieniu do populacji pacjentów z niekorzystnym ryzykiem, a uzyskane w ten sposób wyniki należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody;
- w obydwu badaniach zakwalifikowanych do analizy, dla zdecydowanej większości punktów końcowych wyniki skuteczności przedstawiono łącznie tj. pośrednie/niekorzystne, bez podziału na grupę rokowniczą (rokowanie pośrednie, rokowanie niekorzystne). Zaprezentowane w badaniu CheckMate 214 wyniki analiz warstwowych dla wybranych punktów końcowych wskazują na porównywalny efekt względny dla porównania z SUN;
- nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Na niepewność analizy wpływa:

- w analizie wnioskodawcy, w trakcie ekstrakcji danych, napotkano na rozbieżności w zakresie raportowania wyników dla tego samego okresu obserwacji, w różnych dokumentach źródłowych, a także wewnątrz tych samych dokumentów. W przypadku wystąpienia takiej sytuacji, w pierwszej kolejności prezentowano wyniki najbardziej precyzyjne lub stosowano podejście konserwatywne. W przypadku braku możliwości zastosowania powyższego podejścia, wyniki opatrywano stosownym komentarzem;
- część wyników w przypadku badania GLOBAL ARCC zostało odczytanych z krzywych Kaplana-Maiera (prawdopodobieństwo OS i PFS), co może wiązać się z niepewnością w odniesieniu do precyzji wyników;
- w ramach uzupełnienia wniosku wnioskodawca przedstawił dane dotyczące najnowszej analizy cząstkowej badania CheckMate 214, zaprezentowane na kongresie ESMO 2019. Z uwagi na fakt, że dane opublikowane zostały jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego nie zostały przedstawione w niniejszej rekomendacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano następujące rozwiązanie:



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 147 024 zł (3 x 49 008 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 z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (tożsamą z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta). Przyjęto [redacted] horyzont czasowy, odpowiadający dożywności.

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia, koszty podania, monitorowania, progresji choroby, opieki paliatywnej i zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

NIV+IPI vs. SUN

Zgodnie z wynikami stosowanie NIV+IPI w miejsce SUN z perspektywy NFZ [redacted].

Wyniki analizy progowej dla porównania NIV+IPI vs. SUN wskazują, że z perspektywy NFZ ceny zbytu netto leku opakowań Opdivo 40 mg, Opdivo 100 mg, Yervoy 50 mg i Yervoy 200 mg, przy których ICUR byłby równy progowi opłacalności wynoszą odpowiednio [redacted]

NIV+IPI vs. TEMS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIV+IPI w miejsce TEMS z perspektywy NFZ

Wyniki analizy progowej dla porównania NIV+IPI vs. TEMS wskazują, że z perspektywy NFZ ceny zbytu netto leku opakowań Opdivo 40 mg, Opdivo 100 mg, Yervoy 50 mg i Yervoy 200 mg, przy których ICUR byłby równy progowi opłacalności wynoszą odpowiednio

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

W analizie deterministycznej uwzględniono scenariusze dotyczące braku dyskontowania, horyzontu czasowego, alternatywnych krzywych dla OS, PFS i TTD, użyteczności, dawkowania, masy ciała pacjentów, kosztów kolejnych linii leczenia oraz alternatywnego sposobu wyznaczenia ceny progowej (łącznie 17 scenariuszy). W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskowania.

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej

Ograniczenia

Analiza ekonomiczna opiera się na przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej, w związku z czym należy uznać, że ograniczenia odnoszące się do tej analizy mają również zastosowanie przy ocenie ekonomicznej.

Ponadto na wiarygodność wnioskowania w oparciu przedstawione wyniki wpływa fakt, że dla wnioskowanej technologii wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, zamiast rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców. Warto wspomnieć, że NFZ stosuje zachęty finansowe mające skłonić świadczeniodawców do negocjacji niższych cen leków stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii. W opinii Agencji we wszystkich scenariuszach należy opierać się na rzeczywistych wydatkach NFZ, tak aby Należy jednak zwrócić uwagę, że ostatni komunikat DGL pozwalający oszacować rzeczywiste wydatki NFZ raportuje dane z marca 2019 r.

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 2019 r., poz. 784 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 przypadku porównania NIV+IPI vs SUN nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [...].

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości NIV+IPI nad TEMS, tj. jedynym komparatorem refundowanym w subpopulacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w ww. subpopulacji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

Po pierwsze, analiza 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 system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) uzasadniając to brakiem współpłacenia ze strony pacjenta. Oszacowania przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej rozpoczynającej leczenie ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano łącznie na

Natomiast całkowita liczba pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w ciągu roku została oszacowana na

W ramach analizy uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszty leków

, koszty podania leków na podstawie danych przedstawionych w analizie ekonomicznej, koszty monitorowania terapii, koszt leczenia działań niepożądanych, koszty kolejnych linii terapii (po niepowodzeniu I linii terapii raka nerki zaczerpnięto z analizy ekonomicznej), koszty leczenia paliatywnego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [redacted]

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. [redacted]

Ograniczenia

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca oszacowanie struktury przejęcia udziału w rynku przez NIV+IPI oszacował na podstawie danych o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem i pazopanibem. Zatem komparatory przyjęte dla analizy klinicznej i ekonomicznej nie są spójne z komparatorami z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Należy również mieć na uwadze, że [redacted] wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać temsyrolimus, pazopanib i sunitynib. W opinii Agencji w obydwu wariantach analizy należy uwzględnić rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ, co pozwala uchwycić wpływ [redacted] na wyniki analizy.

Obliczenia własne Agencji

W związku z powyższym przedstawiono obliczenia własne Agencji. [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Stosowanie ocenianej technologii w miejsce alternatywnej nie jest efektywne kosztowo mimo zaproponowania RSS przez wnioskodawcę. Jednocześnie objęcie leku refundacją na proponowanych warunkach wiązałoby się z wysokimi kosztami po stronie płatnika publicznego. Tym samym należy uznać proponowany instrument za niewystarczający i wymagający znaczącego pogłębienia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy podkreślić, że nie zaproponowano modyfikacji istniejącego programu lekowego, tak aby umożliwić przejście pacjenta do drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu niwolumabu + ipilimumabu stosowanego w pierwszej linii. W opinii Agencji program lekowy powinien być uzupełniony w tym zakresie w celu zapewnienia ciągłości leczenia pacjentów.

Ponadto jeden z ekspertów klinicznych zwrócił uwagę na następujące kwestie:

- w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia - Kryterium kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, wg eksperta często pacjenci z jedną nerką mogą mieć podwyższony nieznacznie;
- w zakresie monitorowania skuteczności leczenia – Wg eksperta za często wykonywane badanie KT z kontrastem u pacjentów, którzy mają jedną nerkę.

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 przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował następujące rozwiązania:

- obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji pierwszych odpowiedników generycznych i biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych oraz upływie okresu wyłączności rynkowej;
- obniżenie cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których wydane zostaną kolejne decyzje administracyjne.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności umożliwią pokrycie kosztów związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej [redacted].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, w tym 1 polskie:

- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2020 (USA);
- European Association of Urology EAU 2019 (Europa);
- European Society for Medical Oncology ESMO 2019 (Europa);
- Alberta Health Services AHS 2017 (Kanada);
- Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2017 (Hiszpania);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013 (Polska).

Najnowsze wytyczne kliniczne (ESMO 2019, NCCN 2020 oraz EAU 2019) rekomendują stosowanie schematu: ipilimumab + niwolumab w I linii leczenia raka nerki w populacji z umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniem.

Odnaleziono także 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących schematu niwolumab + ipilimumab w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wcześniej nieleczonego, o korzystnym lub pośrednim rokowaniu:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania);

- Haute Autorité de Santé HAS 2018 (Francja);
- Scottish Medicines Consortium SMC 2019 (Szkocja);
- Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA 2019 (Niemcy);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2018 (Australia);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2018 (Kanada);

W przypadku PBAC pierwsza rekomendacja z czerwca 2018 r. była negatywna, natomiast w październiku 2018 r. PBAC wydało pozytywną rekomendację. Decyzję uzasadniono potrzebą dostępności do skutecznych terapii pierwszego rzutu w RCC, szczególnie w grupie pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, dla której brak jest obecnie refundowanej terapii. PBAC uznało, że ponowne złożenie wniosku ze zmienionym modelem ekonomicznym, poprawionymi parametrami oraz proponowanym instrumentem podziału ryzyka pomogło rozwiązać wiele wcześniejszych wątpliwości.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo+Yervoy (niolumab + ipilimumab)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.626.2019.PB.V; PLR.4600.625.2019.PB.V; PLR.4600.624.2019.PB.V; PLR.4600.623.2019.PB.V), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442; Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459; Opdivo (niolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501; Opdivo (niolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220518, 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leków Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leków Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.
2. Raport nr OT.4331.54.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leków Yervoy (ipilimumab) Opdivo (niolumab) w ramach programu lekowego «Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)»”. Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.