



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 64/2020 z dnia 14 września 2020 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych
(ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada wnioskuje o równoległe z programem lekowym prowadzenie monitorowania skuteczności i toksyczności terapii, zwracając uwagę, że nie wszystkie ośrodki, stosujące to leczenie, będą w stanie uzyskiwać równie dobre efekty. Monitorowanie powinno mieć formę rejestru klinicznego, z udziałem ośrodka nieposiadającego konfliktu interesów.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy w leczeniu czerniaka była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2017 r. zlecenie MZ dotyczyło objęcia refundacją terapii niwolumabem i ipilimumabem w ramach programu lekowego u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych, w stopniu III (nieoperacyjnym) i IV, z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznała refundację wnioskowanej terapii za zasadną. Ponadto, Rada Przejrzystości uznała zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka za niewystarczający. Aktualnie oceniane wskazanie zastosowania terapii skojarzonej Opdivo + Yervoy dotyczy pierwszej linii leczenia u pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych



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. Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu licznych zachorowań. W Polsce w latach 1980-2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowań jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. W Polsce w 2017 r. zarejestrowano 3785 nowych zachorowań na czerniaka skóry (wg ICD-10: C43) (zachorowalność 5,82/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu czerniaka skóry odnotowano 1410 zgonów (umieralność 1,69/100 000).

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne wskazują, że u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV jako leczenie systemowe I linii można zastosować immunoterapię w postaci monoterapii niwolumabem (NIVO) lub pembrolizumabem (PEMBRO) lub terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (NIVO+IPI) lub w przypadku pacjentów z mutacją BRAF terapię skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK. Nie ma ścisłych zaleceń co do preferencji stosowania u pacjentów z mutacją BRAF immunoterapii lub terapii celowanej.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania, w których terapię skojarzoną NIVO+IPI porównano z monoterapią NIVO: podwójnie zaślepione, badanie kliniczne z randomizacją Checkmate 067 oraz randomizowane badanie przeprowadzone metodą otwartą II fazy Long 2018. W obu badaniach zastosowane leki stanowiły terapię I linii leczenia zaawansowanego (stadium III nieoperacyjny lub IV) czerniaka skóry lub błon śluzowych, przy czym w badaniu Long 2018 wzięli udział wyłącznie pacjenci z przerzutami do mózgu, bez objawów neurologicznych. Niestety nie ma danych, które pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania NIVO+IPI z pembrolizumabem, z terapią dabrafenibem i trametynibem (DABRA+TRAM) oraz wemurafenibem i kobimetynibem (WEMUR+KOBI).

W badaniu Checkmate 067 okres obserwacji wynosił ponad 5 lat. Analiza przeżycia całkowitego wykazała 17% redukcję ryzyka zgonu w grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI w stosunku do monoterapii NIVO. Wynik nie uzyskał istotności statystycznej (IS). Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 52% w grupie NIVO+IPI i 44% w grupie NIVO. Istotną statystycznie przewagę terapii NIVO+IPI nad NIVO w zakresie redukcji ryzyka zgonu wykazano wyłącznie w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,97).

Wyniki oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L po 5 latach obserwacji nie wykazały klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia zarówno w trakcie terapii, jak i po zakończeniu terapii skojarzonej NIVO+IPI oraz monoterapii NIVO. W zakresie poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji choroby (PFS) terapia NIVO+IPI okazała się IS lepsza od monoterapii NIVO w całej badanej populacji oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1<1% oraz PD L1<5%. Nie odnotowano natomiast poprawy przeżycia bez zgonu lub progresji w grupie chorych z ekspresją PD-L1 ≥5%. Istotną statystycznie poprawę wykazano również w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF (HR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,86), ale nie w podgrupie pacjentów bez mutacji BRAF.

W grupie leczonych terapią skojarzoną NIVO+IPI szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) była ok. 1,7 razy większa niż wśród pacjentów leczonych monoterapią NIVO (wynik IS).

W badaniu Long 2018 wskaźniki przeżycia całkowitego po 24 miesiącach wyniosły: 63% dla interwencji ocenianej vs 51% dla niwolumabu w monoterapii. Wskaźniki przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby po 24 miesiącach wyniosły 49% dla ocenianej interwencji vs 15% dla niwolumabu w monoterapii. Mediana przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosła 13,8 miesiąca w grupie NIVO+IPI, natomiast w grupie NIVO wyniosła 2,6 miesiąca. Wskaźniki przeżycia wolnego od pozaczaszkowej progresji choroby wyniosły po 6 miesiącach 51% dla leczenia skojarzonego (NIVO+IPI) i 35% dla niwolumabu w monoterapii. W powyższym badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia bez wewnątrzczaszkowej/pozaczaszkowej progresji choroby. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34 miesiące wykazano ponad 4-krotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź) podczas terapii NIVO+IPI w porównaniu do monoterapii NIVO.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Checkmate 067 terapia NIVO+IPI w porównaniu z monoterapią NIVO wiązała się z większym ryzykiem przerwania terapii z powodu toksyczności leku, większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia oraz działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4. Wśród działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO+IPI w porównaniu z grupą NIVO występowały biegunki, zapalenia jelita grubego, zwiększona aktywność lipaz, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT.

Również w badaniu Long 2018 wykazano, że terapia skojarzona NIVO+IPI wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dowolnego stopnia,

działań niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 oraz ciężkich działań niepożądanych.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Porównywano efektywność kosztową refundacji skojarzenia NIVO i IPI z monoterapią NIVO. Dodatkowo przygotowano zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania terapii NIVO+IPI, terapii pembrolizumabem oraz terapii refundowanymi skojarzeniami inhibitora BRAF i inhibitora MEK. Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują, że terapia NIVO+IPI jest terapią [redacted] od monoterapii NIVO. W scenariuszu z RSS oszacowany ICUR dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniósł [redacted], w scenariuszu bez RSS oszacowany ICUR wyniósł [redacted].

Przeprowadzone zestawienie kosztów i konsekwencji wskazuje, że stosowanie skojarzenia NIVO+IPI w porównanie z PEMBRO [redacted]

. Ponadto, [redacted]

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała, że prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet, przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla programu lekowego niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy), wykazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, [redacted] NFZ wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w roku trzecim. Zastrzeżenia analityków Agencji budżę przyjęte przez wnioskodawcę udziały w rynku wnioskowanej technologii i komparatorów, z uwagi na fakt, iż zostały oparte [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisu programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym dwie warunkowe) i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych (PBAC 2018, pCODR 2017 i NICE 2016, SMC 2016) zwraca się głównie uwagę na pozytywne efekty i efektywność kosztową w stosunku do niwolumabu

lub ipilimumabu stosowanego w monoterapii oraz w stosunku do pembrolizumabu, a także na niewielką liczebność populacji stosującej terapię, co daje większą akceptację dla niepewności budżetowych. W rekomendacjach negatywnych (NCPE 2016, PTAC 2016) zwraca się uwagę na wysoki koszt terapii, niedojrzałość danych oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia, uwzględnienie ocenianej terapii w wytycznych oraz [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada zwraca uwagę, iż leczenie połączone niwolumabem i ipilimumabem cechuje się zdecydowanie wyższą toksycznością i ośrodek prowadzący tę terapię musi umieć dobrze radzić sobie z przejawami takiej toksyczności, posiadać odpowiednie doświadczenie kliniczne.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.24.2020 OT.4331.25.2020 OT.4331.26.2020 OT.4331.27.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych”. Data ukończenia: 31 sierpnia 2020.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.