

Niwolumab (Opdivo[®]) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy[®]) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2022

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

1 Uwagi do całości analiz	3
1.1. Uwaga nr 1.....	3
2 W ramach analizy klinicznej (SR)	4
2.1. Uwaga nr 1.....	4
2.2. Uwaga nr 2.....	5
3 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)	8
3.1. Uwaga nr 1.....	8
3.2. Uwaga nr 2.....	9
3.3. Uwaga nr 3.....	10
3.4. Uwaga nr 4.....	11
4 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)	13
4.1. Uwaga nr 1.....	13
4.2. Uwaga nr 2.....	14
4.3. Uwaga nr 3.....	14
5 Wskazanie źródeł danych	16
5.1. Uwaga nr 1.....	16
6 Inne	17
6.1. Uwaga nr 1.....	17
6.2. Uwaga nr 2.....	18
6.3. Uwaga nr 3.....	19
Aneks	20
Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	20
Spis tabel	22
Spis rycin	23
Bibliografia	24

1 Uwagi do całości analiz

1.1. Uwaga nr 1

„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu lekowego należy uwzględnić nową treść programu w przedłożonych analizach.”

Odpowiedź:

Zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu lekowego nie wpływają na wnioskowane wskazanie i zakres przeprowadzonych analiz.

„Wyjaśnienie: Ponadto, zwracam się z prośbą o uwzględnienie w ramach opisu rekomendacji refundacyjnych dokumentu NICE z sierpnia 2021 r. (spodziewana data publikacji kwiecień 2022 r.)”

Odpowiedź:

W dokumencie NICE z sierpnia 2021 r. (NICE 2021) wskazano, że nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem nie jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku nieleczzonego nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych. NICE wskazuje, że na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy terapia nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest opłacalna ze względu na niepewność dowodów klinicznych i modelu ekonomicznego. **Należy jednak zaznaczyć, że nie jest to ostateczna rekomendacja NICE i, jak wskazano w dokumencie, może ulec zmianie po konsultacjach.**

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapii dla przedłużonego okresu obserwacji (mediana 43,1 mies.) zostały opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej w lutym 2022 r. (Peters 2022). Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) i odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione w ramach *Analizy klinicznej* (rozdz. 5).

2 W ramach analizy klinicznej (SR)

2.1. Uwaga nr 1

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jako komparatory dla zastosowania skojarzenia niwololumabu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu obrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną, ze względu na fakt, iż są to najczęściej stosowane w tej populacji skojarzenia.

W analizach nie uwzględniono natomiast populacji pacjentów dotychczas niekwalifikujących się do chemioterapii, którzy, w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanego skojarzenia, mogą kwalifikować się do leczenia immunologicznego. Wydaje się, iż istnieje grupa pacjentów, u których nie ma możliwości przeprowadzenia leczenia o charakterze radykalnym, a jednocześnie stosuje się u nich najlepszą terapię wspomagającą (BSC - ang. best supportive care). Zasadnym jest zatem uwzględnienie BSC jako komparatora dla wnioskowanych technologii w analizowanej populacji.”

Odpowiedź:

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla niwololumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej wybrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną. Immunoterapia niwololumabem i ipilimumabem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie zastępowała standardową chemioterapię pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną i karboplatyną. Niektóre osoby mogą nie kwalifikować się do chemioterapii, np. w przypadku złego stanu zdrowia lub braku możliwości podróżowania w celu leczenia, co dotyczyłoby również leczenia niwololumabem z ipilimumabem (NICE 2021). **Należy zaznaczyć, że eksperci kliniczni, na których opinie powołuje się NICE (NICE 2021) wskazali, że nieuwzględnienie najlepszej terapii wspomagającej jako komparatora dla niwololumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest właściwym podejściem.**



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] tylko nieliczni pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii będą kwalifikować się do leczenia nivolumabem i ipilimumabem. W związku z tym najlepsza terapia wspomagająca nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji.

2.2. Uwaga nr 2

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej w zakresie jakości życia przedstawiono jedynie wykresy dotyczące zmian obciążenia objawami związanymi z chorobą oraz średnich wyników uzyskiwanych w kwestionariuszu EQ-5D-3L VAS. Zasadnym jest zestawienie otrzymanych wyników końcowych z wartościami początkowymi oraz przeprowadzenie analizy statystycznej wyników uzyskiwanych w porównywanych grupach.”

Odpowiedź:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem **poprawia jakość życia chorych**, w tym jakość życia w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą, co jest istotną korzyścią kliniczną w przypadku choroby nowotworowej w porównaniu do chemioterapii, której stosowanie związane jest z pogorszeniem jakości życia.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem związane jest z **poprawą i stabilizacją ogólnej jakości życia oraz jakości życia w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą** (tj. złośliwym międzybłoniakiem płucnej), co w przypadku choroby nowotworowej jest istotną korzyścią kliniczną w porównaniu do chemioterapii, której stosowanie związane jest z pogorszeniem jakości życia.

Wykresy dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów (w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą w skali LCSS-Meso za pomocą wskaźników ABSI i 3-IGI oraz jakości życia chorych według kwestionariusza EQ-5D-3L), które zostały przedstawione w *Analizie klinicznej* oraz niektóre z wyników przedstawionych w tabelach powyżej zostały opublikowane w maju 2022 r. w publikacji Scherpereel 2022 wraz z wynikami w postaci opisowej.

3 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

3.1. Uwaga nr 1

„Analiza zawiera niepełną analizę wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wrażliwości wnioskodawca uwzględnił dwa warianty założeń dla udziałów PEM+CIS i PEM+KAR w ramieniu CHT. W wersji Word analizy nie przedstawiono analizy progowej dla tych wariantów. Powyższe wymaga uzupełnienia.”

Odpowiedź:

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY¹ (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca) dla wariantu podstawowego i wariantów analizy wrażliwości (opis wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* w rozdz. 7.7.1).

[Redacted table content]

[Redacted table content]

¹ Oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności (Komunikat Prezesa AOTMiT).

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2. Uwaga nr 2

„AE zawiera przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, jednakże nie przedstawiono analiz przeprowadzonych w ramach procesu refundacyjnego w innych krajach (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonej w dn. 27.10.2021 r. analizie ekonomicznej nie uwzględniono analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby procesu refundacyjnego w Wielkiej Brytanii, opisaney w dokumencie Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma, Appraisal consultation document.”

Odpowiedź:

Celem analizy ekonomicznej opisanej w dokumentach NICE z 2021 r. (NICE 2021) była ocena opłacalności stosowania nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny u dorosłych chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. Wykorzystano w tym celu opracowany *de novo* model podzielonego przeżycia. W modelu uwzględniono wyniki badania CheckMate 743 w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla minimalnego okresu obserwacji 22,1 mies. W modelowaniu zarówno OS, jak i PFS, poza horyzont czasowy badania klinicznego zastosowano niezależne krzywe parametryczne

dopasowane osobno do obu analizowanych grup. W modelu wykorzystano również dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem zebrane w badaniu CheckMate 743 za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L, na podstawie których oszacowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności dostosowane do leczenia i przebiegu choroby, tj. różne wartości użyteczności w poszczególnych grupach przed i po progresji. Inne parametry wejściowe modelu zostały zidentyfikowane na podstawie opublikowanej literatury i standardowych źródeł krajowych. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej dla wnioskowanej interwencji (patrz: *Analiza ekonomiczna*) są spójne z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej opisanej w dokumencie NICE 2021.

Wyniki analizy ekonomicznej opisanej w dokumentach NICE 2021 wskazują na wydłużenie życia o 0,702 lat życia skorygowanych o jakość w przypadku zastosowania nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu chemioterapii przez immunoterapię oszacowano na £77 502/QALY.

3.3. Uwaga nr 3

„Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie został przeprowadzony w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych - MEDLINE (Pubmed). Istnieje konieczność powtórzenia wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz.”

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych przegląd użyteczności stanów zdrowia powinien obejmować przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE (AOTMiT 2016). W związku z tym wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia przeprowadzone w ramach *Analizy ekonomicznej* w jednej bazie danych, tj. MEDLINE (Pubmed), jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Biorąc pod uwagę opinię Analityków przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie w bazie EMBASE z zastosowaniem uprzednio zaprojektowanej strategii - patrz w Aneksie (Tab. 11). Zastosowano kryteria włączenia i wykluczenia opisane w *Analizie ekonomicznej* (rozdz. 7.6.2). Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w Aneksie (Tab. 12 i Tab. 13).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 12 publikacji, w tym 7 publikacji zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego w bazie MEDLINE. Do 26 maja 2022 r. włączono dodatkowo 1 opublikowane badania spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji

chorych z międzybłoniakiem płucnej. W Tab. 6 zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z międzybłoniakiem płucnej przedstawione w odnalezionym badaniu.

Tab. 6. Użyteczności zdrowia w złośliwym międzybłoniaku płucnej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Tanaka 2021	bd	24	SF-36	MPM I linia (bez progresji)	0,61

3.4. Uwaga nr 4

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjmuje arbitralne założenie odnośnie średniej masy ciała pacjentów, nie uwzględniając tego parametru w analizie wrażliwości. W związku z tym niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych oszacowań uwzględniających alternatywne założenia dotyczące masy ciała pacjentów z międzybłoniakiem płucnej.”

Odpowiedź:

W modelu masa ciała wpływa jedynie na dawkowanie interwencji, tj. niwolumabu i ipilimumabu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), zalecana dawka niwolumabu wynosi 360 mg co 3 tygodnie. Stała dawka niwolumabu, w porównaniu do dawkowania w zależności od masy ciała, została przyjęta w oparciu o dane farmakokinetyczne (EMA Opdivo). W modelu ekonomicznym przyjęto dawkowanie niwolumabu w zależności od masy ciała (3 mg/kg). W związku z powyższym, średnią masę ciała przeciętnego pacjenta przyjęto na poziomie 80,0 kg, tak aby miesięczna dawka niwolumabu była zgodna z ChPL.

„Wyjaśnienie: Na podstawie wyników badania RCT CheckMate 743 wnioskodawca przyjął różne wartości użyteczności dla stanu po progresji choroby w zależności od stosowanych przed progresją terapii. Biorąc pod uwagę fakt, iż wyniki z badania ekstrapolowane są na 20-letni horyzont analizy, przyjęcie różnic w użytecznościach dla stanu, w którym nie są już stosowane porównywane terapie, a u pacjentów dochodzi do progresji choroby, jest niezasadne. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości należałoby przetestować scenariusz, w którym brak jest różnic w użytecznościach stanu zdrowia po progresji choroby lub różnice te po okresie obserwacji z badania nie istnieją.”

Odpowiedź:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

4.1. Uwaga nr 1

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wpływu na budżet, na podstawie danych KRN z 2018 r. dotyczących rozpoznania C45 przyjęto liczbę chorych z międzybłoniakiem na poziomie 272, wskazując, że brak jest wyraźnego trendu wzrostowego liczebności populacji w kolejnych latach. Jednakże zdaniem analityków Agencji zaraportowane w KRN dane wskazują na wzrost zachorowalności na przestrzeni lat, co potwierdzają również najnowsze dane KRN za 2019 r., w których liczba pacjentów z rozpoznaniem międzybłoniaka wyniosła 336. Z tego względu w analizach liczebność chorych z międzybłoniakiem powinny zostać wykorzystane dane z ostatnich lat z uwzględnieniem trendu wzrostowego.”

Odpowiedź:

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przyjęto liczbę nowych przypadków międzybłoniaka na podstawie danych KRN, ze względu na brak danych dotyczących zachorowalności dla międzybłoniaka płucnej.

Dane KRN dotyczące liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w latach 2013-2019 nie wykazują wyraźnego trendu wzrostowego, w związku z tym właściwe jest przyjęcie stałej liczby chorych z międzybłoniakiem w kolejnych latach analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

4.2. Uwaga nr 2

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W celu oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przyjęto wiele założeń, w tym m.in. zawężono populację o odsetek pacjentów kwalifikujących się do stosowania chemioterapii/terapii systemowej. Nie uwzględniono natomiast wzrostu liczebności populacji związanej z faktem, iż u części pacjentów, która dotychczas nie kwalifikowała się do chemioterapii, będzie możliwość zastosowania immunoterapii w I linii leczenia. Proszę o uwzględnienie ewentualnego wzrostu populacji kwalifikującej się do terapii systemowej w oszacowaniach.”

Odpowiedź:

Najlepsza terapia wspomagająca nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji, w związku z tym nie będzie zastępowana w praktyce klinicznej przez terapię nivolumabem i ipilimumabem (patrz rozdz. 2.1). Tylko nieliczni pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii będą kwalifikować się do leczenia nivolumabem i ipilimumabem. W związku z tym, można przyjąć, że ewentualny niewielki wzrost populacji kwalifikującej się do immunoterapii w I linii pokrywają oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w scenariuszu maksymalnym (patrz: *Analiza wpływu na budżet*).

4.3. Uwaga nr 3

„W analizie wpływu na budżet nie wskazano dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją obejmujących kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej (§ 6 ust. 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet zawarto uzasadnienie kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej jedynie w odniesieniu do leku Opdivo, natomiast nie przedstawiono informacji dotyczących kwalifikacji do nowej/odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Yervoy.”

Odpowiedź:

Ipilimumab (Yervoy®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach grupy limitowej 1124. Ipilimumab w ramach katalogu B. Lekki dostępne w ramach programu lekowego. Ipilimumab (Yervoy®) nie jest obecnie refundowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Yervoy® ze środków publicznych w skojarzeniu z nivolumabem (Opdivo®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6) dla ipilimumabu

finansowanego w ramach grupy limitowej 1124.0, Ipilimumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym ipilimumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



5 Wskazanie źródeł danych

5.1. Uwaga nr 1

„Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów, należy dołączyć opinie oraz podać dane osobowe ankietowanych ekspertów.”

Odpowiedź:

Wyniki badania ankietowego na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* (rozdz. 14.4) i *Analizie wpływu na budżet* (rozdz. 11.1). Dodatkowo jako załącznik do niniejszego dokumentu (Załącznik nr 3) dołączono opinie uzyskane od ekspertów klinicznych.

[Redacted content]

6 Inne

6.1. Uwaga nr 1

„Ponadto zwracam się z prośbą o aktualizację wyszukiwania wytycznych klinicznych, w tym uwzględnienie najnowszej rekomendacji ESMO 2021.”

Odpowiedź:

W ramach aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych zidentyfikowano następujące zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nieoperacyjnego międzybłoniaka płucnej:

- *European Society for Medical Oncology* z 2022 r. (ESMO 2022);
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2022),
- *National Cancer Institute* z 2022 r. (NCI 2022).

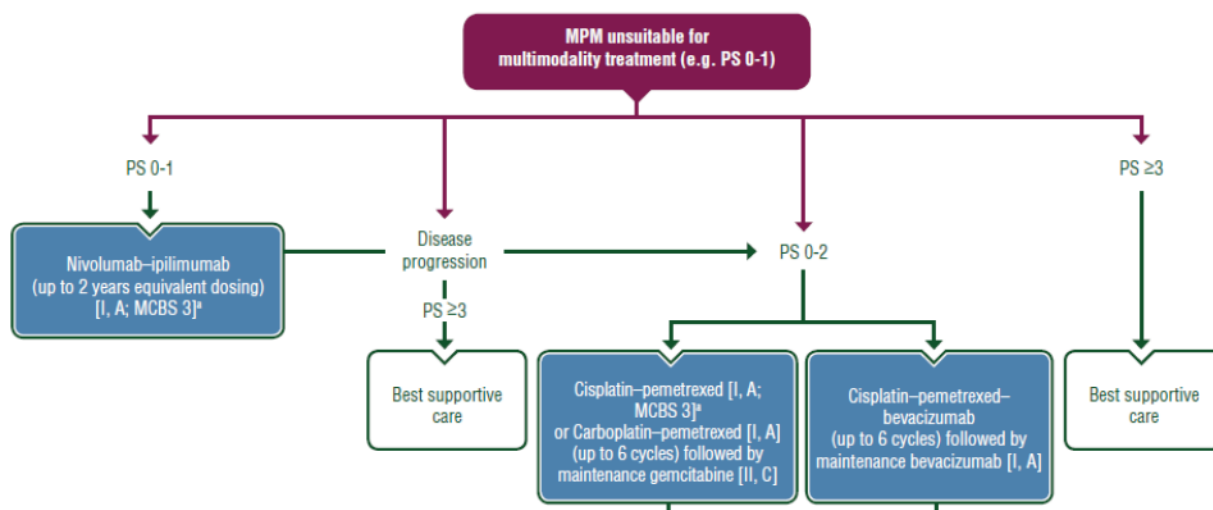
Wytyczne NCI z 2022 r. są spójne z wytycznymi z 2021 r. Zaktualizowane wytyczne ESMO 2022 i NCCN 2022 przedstawiono w poniższej tabeli. **Należy zaznaczyć, że aktualne wytyczne ESMO 2022 zalecają stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii nieoperacyjnego międzybłoniaka płucnej.**

Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO 2022)</i>	<p>Leczenie pierwszej linii nieoperacyjnego międzybłoniaka płucnej</p> <p>Pacjenci niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego są kandydatami do terapii systemowej pierwszego rzutu. Terapię systemową należy rozważyć u wszystkich pacjentów z międzybłoniakiem płucnej z PS (ang. <i>performance status</i>) 0-2.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemetreksed w połączeniu z cisplatyną (lub alternatywnie z karboplatyną) oraz suplementacja witamin (do 6 cykli) jest zalecaną terapią w I linii leczenia międzybłoniaka płucnej. 2. Połączenie bewacyzumabu z pemetreksedem i związkiem platyny jest zalecany w I linii leczenia chorych z międzybłoniakiem płucnej. 3. Niwolumab w połączeniu z ipilimumabem (do 2 lat) jest zalecaną terapią systemową w I linii leczenia nieoperacyjnego międzybłoniaka płucnej niezależnie od histologii i PD-L1.
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)</i>	<p>Poniżej przedstawiono wytyczne NCCN z 2022 r. dotyczące terapii systemowej w I linii leczenia międzybłoniaka płucnej.</p> <p><u>Preferowane terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna, • pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna + bewacyzumab, • niwolumab + ipilimumab <p><u>W szczególnych okolicznościach:</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + cisplatyna, • pemetreksed, • winorelbina.

Ryc. 1. Algorytm leczenia I linii nieoperacyjnego międzyzłoniaka płucnej (ESMO 2022).



6.2. Uwaga nr 2

„Z uwagi na fakt, iż w dniu 29 października 2021 r. ogłoszono nowe obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 (M.P. z 2021 r., poz. 991) zmieniła się wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość), proszę więc o stosowną korektę obliczeń analizy ekonomicznej.”

Odpowiedź:

W oparciu o aktualną wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (Komunikat Prezesa AOTMiT), tj. 166 758 PLN/QALY, zaktualizowano oszacowania ceny zbytu netto za opakowanie nivolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości są równe wysokości progu opłacalności. Wyniki zaktualizowanej analizy progowej przedstawiono w rozdz. 3.1.

6.3. Uwaga nr 3

„Zwracam się również z prośbą o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.”

Odpowiedź:

Uwzględnienie w *Analizie ekonomicznej* i *Analizie wpływu na budżet* nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2022 r. (Obwieszczenie MZ) ma pomijalnie mały wpływ na wyniki obu analiz i nie zmienia wnioskowania.

Aneks

Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 26.05.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'utilit*' OR 'disutilit*' OR 'quality of life' OR 'qol' OR 'quality adjusted life year' OR 'qaly' OR 'health related quality of life' OR 'hrqol' OR 'health gain'	1 042 212
#2	'euroqol' OR 'eq-5d' OR 'short form 36' OR 'sf-36' OR 'short form 6d' OR 'sf-6d' OR 'time trade off' OR 'tto' OR 'standard gamble' OR 'sg' OR 'rating scale' OR 'health utilit* index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	672 978
#3	mesothelioma/exp	30 688
#4	mesothelioma	32 261
#5	'malignant mesothelioma'	7 225
#6	'mesothelioma, malignant'	59
#7	'malignant pleural mesothelioma'	6 944
#8	'mesothelioma, malignant pleural'	11
#9	'pleural mesothelioma, malignant'	8
#10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	33 243
#11	#1 AND #2 AND #10	61

Tab. 12. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Tanaka 2021	Tanaka, T., et al., Relationship Between Physical Function and Health Utility in Patients Undergoing Surgical Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma. Integrative Cancer Therapies, 2021, 20.

Tab. 13. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Hollen, P. J., et al., Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): Psychometric properties of the LCSS-Meso. Supportive Care in Cancer, 2006, 14(1): 11-21.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
2	Kao, S. C., et al., Health-related quality of life and inflammatory markers in malignant pleural mesothelioma. Supportive Care in Cancer, 2013, 21(3): 697-705.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Minchom, A., et al., A randomised study comparing the effectiveness of acupuncture or morphine versus the combination for the relief of dyspnoea in patients with advanced non-small cell lung cancer and mesothelioma. <i>European Journal of Cancer</i> , 2016, 61: 102-110.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
4	Ribi, K., et al., Individual versus standard quality of life assessment in a phase II clinical trial in mesothelioma patients: Feasibility and responsiveness to clinical changes. <i>Lung Cancer</i> , 2008, 61(3): 398-404.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.

Spis tabel

[REDACTED]	6
[REDACTED]	6
[REDACTED]	6
[REDACTED]	8
[REDACTED]	9
Tab. 6. Użyteczności zdrowia w złośliwym międzybłoniaku płucnej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	11
[REDACTED]	12
[REDACTED]	12
[REDACTED]	13
Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	17
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 26.05.2022 r.	20
Tab. 12. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	20
Tab. 13. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. 20	

Spis rycin

Ryc. 1. Algorytm leczenia I linii nieoperacyjnego międzybłoniaka płucnej (ESMO 2022). . 18

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** [redacted], Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** [redacted], Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
- EMA Opdivo** European Medicines Agency (EMA). Opdivo - procedural steps taken and scientific information after the authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 26.05.2022 r.]
- ESMO 2022** Popat S., Baas P., et al., Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 2022, 33(2), 129-142.
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> [dostęp: 26.05.2022 r.]
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 1.2022 - December 22, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf [dostęp: 26.05.2022 r.]
- NCI 2022** National Cancer Institute. Malignant Mesothelioma Treatment. <https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq> [dostęp: 26.05.2022 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma. Appraisal consultation document. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10498/documents/129>; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10498/documents/committee-papers> [dostęp: 26.05.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> [dostęp: 26.05.2022 r.]
- Opdivo ChPL** Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 26.05.2022 r.]
-

Peters 2022 Peters S., Scherpereel A., et al., First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743, *Ann Oncol*, 2022; S0923-7534(22)00083-7. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.074. Online ahead of print.

Scherpereel 2022 Scherpereel A., Antonia S., et al., First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743. *Lung Cancer*, 2022, 167, 8-16.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

