

Rekomendacja nr 68/2022

z dnia 22 lipca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku

**Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego
lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” pod warunkiem [redacted] oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (pemetreksed z cisplatyną lub karboplatyną, CHT) u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia. Otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść NIV+IPI w zakresie przeżycia całkowitego (w okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies.: 18,1 mies. vs 14,1 mies.); szanse przeżycia całkowitego pacjentów po 1 roku, po 2 i 3 latach (odpowiednio 68% vs 58%, 41% vs 27% oraz 23% vs 15% pacjentów) czy odsetka chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 i 3 latach (odpowiednio 18% vs 7% oraz 14% vs 1%).

U pacjentów z nienabłonkową postacią międzybłoniaka zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie stosującej NIV+IPI w porównaniu do grupy stosującej terapię standardową (HR=0,46 [95% CI: 0,31; 0,68]) oraz poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,58 [95% CI: 0,38- 0,90]). Natomiast u pacjentów z nabłonkową postacią międzybłoniaka nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia

całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej NIV+IPI w porównaniu do grupy stosującej terapię standardową (HR=1,14 [95% CI: 0,92-1,41]).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy całą grupą pacjentów leczonych NIV+IPI a grupą pacjentów przyjmujących CHT oraz występowania u pacjentów odpowiedzi na leczenie czy częściowej odpowiedzi na leczenie.

Ponadto, należy mieć na uwadze, iż u pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem w okresie obserwacji 29,7 mies. odnotowano istotnie statystycznie mniejszą szansę osiągnięcia kontroli choroby (OR=0,57 [95%CI 0,38; 0,87]). Ponad 4,5-krotnie częściej raportowano wystąpienie progresji choroby w tej grupie chorych w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=4,56 [95%CI 2,48; 8,40]).

Powyższe wyniki uzasadniają

[Redacted text block]

Mimo niepewności związanych z brakiem zaślepienia badania, które może mieć wpływ na wyniki dotyczące jakości życia zbierane przy pomocy kwestionariuszy, należy zauważyć, iż ze względu na charakter wskazania, istnieje niskie ryzyko związane z oddziaływaniem na punkty końcowe związane z przeżyciem.

Zwrócono także uwagę na profil działań niepożądanych. Stosowanie NIV+IPI wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem części zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 1. i 2. stopnia (m.in.: biegunki, świądu, wysypki, niedoczynności tarczycy), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (zapalenie okrężnicy) oraz 3. i 4. stopnia, a także zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie oraz 3. i 4 stopnia.

Ze względu na powyższe ograniczenia skuteczności leczenia skojarzonego NIV+IPI nabłonkowego międzybłoniaka opłucnej, uzasadnione jest zrównanie kosztów terapii NIV+IPI z kosztami terapii standardowej w populacji, w której leczenie nie wnosi wartości większej niż

terapia standardowa (ww. argument był podnoszony w dwóch rekomendacjach (ZIN 2021 i G-BA 2021), w których podkreślano fakt, iż lepsze wyniki w badaniu RCT uzyskiwano w podgrupie pacjentów z nienabłonkowym typem histologicznym guza (istotna statystycznie różnica w zakresie OS na korzyść wnioskowanej terapii), podczas gdy w typie nabłonkowym nie wykazano różnic pomiędzy ramionami badania (brak istotnych różnic w zakresie OS oraz istotne statystycznie częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu Opdivo + Yervoy).

W rekomendacji ZIN 2021 także wskazano, że z uwagi na brak istotnych różnic w zakresie skuteczności u pacjentów z nabłonkowym typem nowotworu koszt wnioskowanej terapii w tej grupie pacjentów nie powinien być większy od kosztu standardowej terapii.

Zgodnie z wynikami analizy użyteczności kosztów, stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do pemetreksedu z cisplatyną lub karboplatyną, jest [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla porównania NIV+IPI vs CHT wyniósł [redacted]

Ponadto [redacted] z perspektywy NFZ [redacted] Niepewności w tym aspekcie oceny powinny skutkować [redacted]

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie leku refundacją wiązałoby się [redacted] na leczenie pacjentów w populacji docelowej. [redacted]

Istnieje również niepewność związana z niedoszacowaniem liczebności populacji przez wnioskodawcę, [redacted] Oszacowania własne Agencji wskazują, iż [redacted] wydatki płatnika publicznego [redacted]

Konkludując, ze względu na możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, objęcie refundacją ocenianych produktów leczniczych jest uzasadnione. Jednakże istnieje szereg niepewności związanych z kosztami terapii w porównaniu do komparatora, a także związanymi z liczebnością populacji docelowej, a w konsekwencji – całkowitym kosztem terapii. Ewentualna refundacja musiałaby się wiązać z [redacted]

[redacted] oraz dostosowaniem zapisów istniejącego programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

do rozszerzonego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Przedmiot wniosku

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

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518 proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł;

w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej. [redacted]

Opdivo (niwolumab) jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.6, B.10, B.52, B.59, B.100, w ramach tej samej grupy limitowej (niwolumab - 1144.0).

Problem zdrowotny

Międzybłoniak (ang. *mesothelioma*, kod ICD-10: C45) to rzadko występujący nowotwór wywodzący się z powierzchniowych komórek submezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej (ICD-10: C45.0).

Średni wiek zachorowania wynosi około 60 lat. Liczba chorych w Polsce w 2017 roku wyniosła 326 pacjentów, w 2018 r. 272 pacjentów, a w 2019 r. 336 pacjentów, natomiast liczba zgonów w latach 2017-2019 wyniosła odpowiednio 305, 326 oraz 295 pacjentów.

Chorzy na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umierają w ciągu kilku lat z powodu miejscowego postępu nowotworu lub powikłań; rzadziej przyczyną zgonu są przerzuty w odległych narządach. Mediana czasu przeżycia w zależności od zasięgu choroby wynosi 4–18 miesięcy. Rokowanie jest szczególnie złe w zaawansowanych stadiach nowotworu, u chorych w złym stanie sprawności, z ubytkiem masy ciała i w starszym wieku.

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej w ciągu pierwszej dekady XXI wynosiły u mężczyzn 15,3% w latach 2000-2002 i 7,9% w latach 2003-2005; u kobiet 17,1% w latach 2000-2002 i 18,4% w latach 2003-2005.

Alternatywna technologia medyczna

Pacjenci we wnioskowanym wskazaniu mają dostęp do terapii pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną, a także do najlepszej terapii wspomagającej BSC (ang. *best supportive care*).

Jako komparatory wnioskodawca wskazał leczenie skojarzone pemetreksedem i związkami platyny tj. cisplatyną lub karboplatyną.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznano za zasadny. Jednakże uwzględniając opinie ekspertów klinicznych, nie można w pełni wykluczyć najlepszej terapii wspomagającej jako komparatora dodatkowego. Leczenie objawowe jest stosowane m.in. u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii. Należy mieć również na uwadze, iż szczegółowe kryteria

kwalifikacji do programu lekowego dla terapii skojarzonej Opdivo i Yervoy, mogą nie zostać spełnione przez większość pacjentów leczonych obecnie terapią objawową.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z:

- złośliwym międzybłoniakiem opłucnej,
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP),
- czerniakiem i w leczeniu uzupełniającym czerniaka,
- rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC),
- klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL),
- płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN),
- rakiem urotelialnym,
- płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC),
- rakiem jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną,
- gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku i w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia.

W przeglądzie systematycznym odnaleziono randomizowane badanie CheckMate 743 porównujące stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT) w populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Liczba pacjentów wynosi 303 w grupie NIV+IPI i 302 w grupie CHT. Zastosowaną chemioterapią (CHT) był pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny: cisplatiną lub karboplatiną.

Do analizy włączono także dodatkowe źródła:

- NICE 2021 – opracowanie przedstawiające dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej;
- CADTH 2021 – celem opracowania była ocena efektów działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej;
- Petrelli 2021 – opracowanie mające na celu podsumowanie dostępnych danych literaturowych dotyczących skuteczności terapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) u chorych z rzadkimi nowotworami.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa w opracowaniach wtórnych oparto na badaniu CheckMate 743, dlatego też poniżej nie przedstawiono ich szczegółowych wyników, z wyjątkiem wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) w podgrupach ze względu na typ histologiczny guza.

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niejasne w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „selektywne raportowanie” (brak zaślepienia badaczy i pacjentów, analiza obejmowała również punkty końcowe tj.: farmakokinetykę, biomarkery i immunogenność, które są w toku i nie były raportowane w badaniu).

Badanie CheckMate 743 otrzymało 3/5 punktów w skali Jadad. Punkty odjęto ze względu na brak zaślepienia.

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2. Opracowanie wtórne CADTH 2021 charakteryzowało się umiarkowaną jakością, natomiast opracowania wtórne NICE 2021 i Petrelli 2021 niską jakością wg skali AMSTAR 2. W publikacjach NICE 2021 oraz Petrelli 2021 punkty odjęto z powodu nieprzedstawiania listy wykluczonych badań oraz braku przeprowadzenia metaanalizy danych. Publikacji CADTH 2021 punkt odjęto za brak przeprowadzenia metaanalizy danych.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 743 różnice istotne statystycznie na korzyść NIV+IPI w porównaniu z CHT wykazano w ocenie:

- przeżycia całkowitego
mediana w 43,1 mies. obserwacji wyniosła:

NIV+IPI	18,1 [16,8; 21,0] mies.	<u>HR=0,73 [0,61; 0,87]</u>
CHT	14,1 [12,4; 16,3] mies.;	
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) po roku, dwóch i trzech latach (dla mediany obserwacji 29,7 mies.)

OS po roku	68% vs 58%	<u>OR=1,54 [1,11; 2,15]</u>
OS po 2 latach	41% vs 27%	<u>OR=1,86 [1,32; 2,62]</u>
OS po 3 latach	23% vs 15%	<u>OR= 1,72 [1,13; 2,60];</u>
- przeżycia całkowitego w grupie chorych z postacią nienabłonkową guza (dla mediany obserwacji 29,7 mies.):

NIV+IPI	18,1 [12,2; 22,8] mies.	<u>HR=0,46 [0,31; 0,68]</u>
CHT	8,8 [7,4; 10,2] mies.;	

- przeżycia bez progresji choroby po 2 latach oraz po 3 latach (dla mediany obserwacji 43,1 mies.)

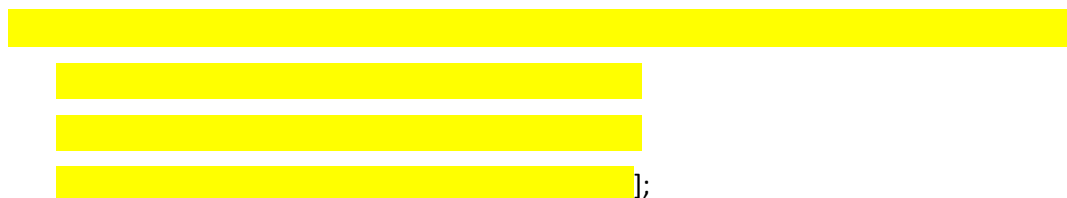
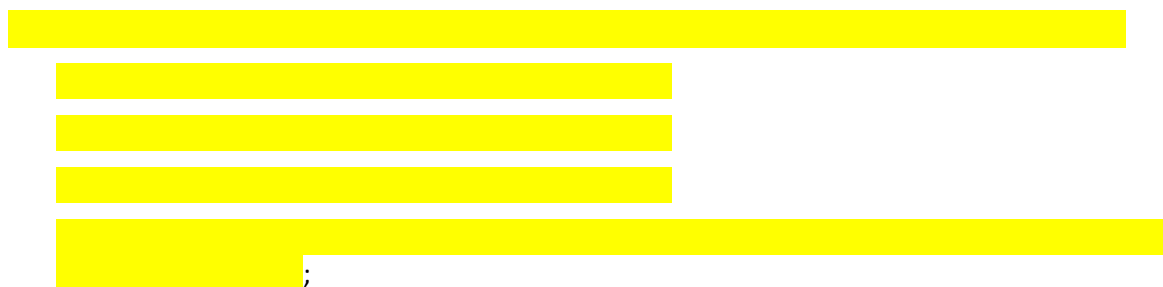
PFS po 2 latach 18% vs 7% OR=2,97 [1,75; 5,05]

PFS po 3 latach 14% vs 1% OR=16,04 [4,91; 52,35];

- odpowiedzi na leczenie trwającej co najmniej rok i 2 lata (dla okresu obserwacji 29,7 mies.)

odpowieź na leczenie trwająca co najmniej rok 18% vs 11% OR=2,44 [1,44; 4,16]

odpowieź na leczenie trwająca co najmniej 2 lata 12% vs 3% OR=5,51 [2,60; 11,69];



- czasu do momentu wystąpienia pierwszego pogorszenia jakości życia

w skali EQ-5D-3L VAS HR=0,76 [0,60; 0,95]

w skali EQ-5D-3L UI HR=0,71 [0,57; 0,88];

- czasu do ostatecznego pogorszenia we wszystkich skalach

LCSS-Meso ASBI HR=0,52 [0,36; 0,74]

LCSS-Meso 3-IGI HR=0,61 [0,43; 0,86]

EQ-5D-3L VAS HR=0,58 [0,45; 0,75]

EQ-5D-3L UI HR=0,65 [0,50; 0,84].

Wskaźnik oceny obciążenia objawami związanymi z chorobą (średnia zmiana względem wartości początkowych wg kwestionariusza LCSS ASBI) wskazał na istotną statystycznie poprawę u pacjentów leczonych NIV+IPI jedynie w 12. tygodniu (MD=-3,7 [-7,3; -0,1]).

Różnice istotne statystycznie na niekorzyść NIV+IPI w porównaniu z CHT wykazano dla:

- zmniejszonej szansy wystąpienia kontroli choroby

NIV+IPI 77% vs CHT 85% OR=0,57 [0,38; 0,87];

- zwiększonej szansy wystąpienia progresji choroby

NIV+IPI 18% vs CHT 5% OR= 4,56 [2,48; 8,40].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic m.in.:

- w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonej NIV+IPI i w grupie przyjmującej CHT zarówno w okresie obserwacji o medianie 29,7 mies., jak i 43,1 mies.;

- dla szansy wystąpienia:
 - odpowiedzi na leczenie,
 - częściowej odpowiedzi na leczenie,
 - choroby stabilnej,
 - niecałkowitej odpowiedzi na leczenie i braku progresji choroby;
- dla obciążenia objawami związanymi z chorobą w skali LCSS-Meso za pomocą wskaźnika ASBI (oprócz 12 tygodnia) oraz wskaźnika 3-IGI (oprócz 24 i 30 tygodnia).

Bezpieczeństwo

Różnice istotne statystycznie na korzyść NIV+IPI w porównaniu z CHT wykazano dla:

- mniejszej zaraportowanej liczby zgonów (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.)
66% pacjentów vs 75% pacjentów $OR=0,66 [0,46; 0,94]$;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 4. stopnia
 - zmniejszenia częstości występowania neutropenii ($OR=0,08 [0,01; 0,59]$)
 - zmniejszenia częstości występowania trombocytopenii (uzyskano jedynie dla parametru $RD=-0,02 [-0,04; -0,003]$);
- mniejszej szansy wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia:
 - anemii $OR=0,03 [0,004; 0,19]$,
 - astenii $OR=0,04 [0,002; 0,62]$,
 - neutropenii $OR=0,03 [0,004; 0,20]$;
- mniejszej szansy wystąpienia anemii prowadzącej do przerwania leczenia ($OR=0,04 [0,002; 0,67]$).

Jednocześnie wykazano, że zastosowanie NIV+IPI w porównaniu z CHT było związane z istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 1. i 2. stopnia związanych z leczeniem:

- nudności ($OR=0,21 [0,13; 0,33]$),
- anemii ($OR=0,05 [0,02; 0,13]$),
- zmniejszonego apetytu ($OR=0,49 [0,29; 0,80]$),
- zaparc ($OR=0,25 [0,13; 0,48]$),
- wymiotów ($OR=0,19 [0,09; 0,43]$),
- trombocytopenii ($OR=0,03 [0,002; 0,45]$),
- neutropenii ($OR=0,01 [0,001; 0,25]$).

W badaniu zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie w grupie stosującej NIV+IPI względem grupy stosującej CHT:

- wśród zdarzeń niepożądanych 3. stopnia związanych z leczeniem:
 - biegunki ($OR=4,86 [1,06; 22,39]$),
 - podwyższonego stężenia lipazy ($OR=10,77 [1,38; 83,98]$);
- wśród zdarzeń niepożądanych 1. i 2. stopnia związanych z leczeniem:
 - biegunki ($OR=2,92 [1,68; 5,09]$),

- świądu (OR=51,25 [7,02; 374,33]),
- wysypki (OR=2,76 [1,49; 5,12]),
- niedoczynności tarczycy (OR=68,87 [4,20; 1130,36]),
- podwyższonego stężenia amylazy (OR=9,76 [1,24; 76,73]);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (OR=3,23 [1,93; 5,41]) (okres obserwacji 29,7 mies.) oraz ciężkiego zapalenia okrężnicy (OR=18,54 [1,07; 320,10]);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. stopnia łącznie (OR=2,99 [1,68; 5,34]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie (OR=1,59 [1,05; 2,41]);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia 3. i 4. łącznie (OR=2,21 [1,28; 3,81]);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:
 - jednym lekiem w schemacie łącznie (OR=1,59 [1,05; 2,41]),
 - wszystkimi lekami w schemacie łącznie (OR=2,32 [1,38; 3,92]),
 - jednym lekiem w schemacie stopnia 3.-4. łącznie (OR=2,21 [1,28; 3,81]),
 - wszystkimi lekami w schemacie stopnia 3.-4. łącznie (OR=2,88 [1,53; 5,43]).

W przedłużonym okresie obserwacji 43,1 mies. nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. Stopnia między analizowanymi grupami.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie CheckMate 743

W opracowaniu NICE 2021 przeprowadzono analizę wyników przeżycia wolnego od progresji (PFS) w podgrupach uwzględniających typ histologiczny guza.

Wykazano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z nienabłonkowym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (MPM) leczonych NIV+IPI w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią (HR=0,58 [95% CI: 0,38- 0,90]).

U pacjentów z nabłonkowym typem MPM nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych NIV+IPI w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię standardową (HR=1,14 [95% CI: 0,92-1,41]).

U pacjentów leczonych niwolumabem + ipilimumabem dłuższą medianę PFS odnotowano w podgrupie pacjentów z typem nienabłonkowym MPM w porównaniu z typem nabłonkowym (8,31 vs 6,18 miesiąca). Natomiast w grupie pacjentów stosujących standardową chemioterapię dłuższą medianę PFS osiągnięto w subpopulacji pacjentów z typem nabłonkowym w porównaniu z typem nienabłonkowym (7,66 vs 5,59 miesiąca).

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Podczas leczenia skojarzonego zgłaszano działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną, ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne, ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego.

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby, ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek, ciężkie

endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową. Obserwowano także przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rhabdomyoliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym.

FDA

W systemie monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), odnaleziono komunikaty:

- dla niwolumabu dotyczące możliwości wystąpienia toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki, twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych lub martwiczego zapalenia powięzi;
- dla ipilimumabu dotyczące możliwości wystąpienia toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki, martwiczego zapalenia powięzi oraz zespołu lizy guza.

Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej, dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji.
- Odnaleziono tylko jedno badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia NIV+IPI w porównaniu ze stosowaniem CHT we wnioskowanej populacji.
- Badanie CheckMate 743 jest badaniem otwartym. Fakt zaślepienia badania może mieć wpływ na otrzymane wyniki oceny jakości życia chorych na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Należy je więc interpretować z ostrożnością.
- Autorzy opracowania CADTH 2021 zauważają, że brak zaślepienia może wpływać na ocenę wyników jakości życia i bezpieczeństwa, ponieważ wiedza pacjenta lub badacza na temat przydziału do grupy interwencji lub kontrolnej mogła mieć wpływ na ocenę i raportowanie tych parametrów. Jednocześnie w opracowaniu NICE 2021 wskazano, że na brak zaślepienia próby w badaniu CheckMate 743, analogicznie jak w innych badaniach dla immunoterapii, mogą mieć wpływ względy etyczne i bezpieczeństwa. Różnice w mechanizmach działania różnych terapii mają wpływ na postępowanie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a zaślepienie badania może powodować potencjalne opóźnienia.
- Zgodnie z charakterystyką populacji w badaniu CheckMate 743, w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem było więcej chorych w wieku 65-78 lat (51% vs 42%) i odpowiednio mniej chorych w wieku poniżej 65 lat (23% vs 32%) niż w grupie chorych przyjmujących chemioterapię. Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.
- Wnioskodawca nie przedstawił oddzielnie wyników uwzględniających subpopulacje pacjentów biorących udział w badaniu (podział na typ histologiczny guza, tj. typ nabłonkowy i nienabłonkowy) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS), co zostało uzupełnione przez Agencję.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 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.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetrekse dem w połączeniu ze związkami platyny – cisplatyną lub karboplatiną w leczeniu dorosłych pacjentów w pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej.

W ocenie opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) oraz dodatkowo analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost effectiveness analysis*) w dożywotnym horyzoncie czasowym (20 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie CUA uwzględniono koszty: wnioskowanej technologii i komparatora, leków stosowanych w II linii leczenia, podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia paliatywnego.

Wyniki CUA dla porównania NIV+IPI vs CHT



[REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej:

[REDACTED]

- Wnioskodawca jako komparator wskazał pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatiną. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów, wnioskowana terapia może w niewielkim stopniu zastępować również BSC. Jednakże odsetek pacjentów stosujących BSC i spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wydaje się obecnie niemożliwy do określenia.
- Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego oraz założenia, iż w 20 roku horyzontu 2% pacjentów pozostaje przy życiu. Dane z wykresu Kaplana-Meiera z badania CheckMate 743 dla przeżycia całkowitego wskazują, iż w 51 mies. badania w obserwacji pozostawało jedynie 2 pacjentów (0,67%), podczas gdy w ramieniu chemioterapii nie przeżył już żaden chory.
- Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie dla jakości życia w porównaniu NIV+IPI i PEM + CIS/KAR w dłuższym horyzoncie czasowym badania klinicznego, przyjęcie różnych wartości użyteczności, w przypadku pacjentów, u których zakończono leczenie wydaje się założeniem obarczonym dużą niepewnością. Dodatkowo należy wskazać, iż wyniki ekstrapolowano na 20-letni horyzont czasowy analizy. Wydaje się, że przyjęcie różnic w użytecznościach dla stanu, w którym nie są już stosowane porównywane terapie, a u pacjentów dochodzi do progresji choroby nie jest zasadne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza danych uzyskanych od NFZ dotyczących pacjentów z rozpoznaniem C45.0 stosujących PEM+CIS lub PEM+CAR, u których w danym roku nie przeprowadzono operacji klatki piersiowej wykazała, że w latach 2014-2021, średnio 78% pacjentów stosowało pemetreksed w połączeniu z cisplatiną i 22% chorych pemetreksed w połączeniu z karboplatiną.

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 2022 r., poz 463 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 związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (CHT), w opinii Agencji nie 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, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leków Opdivo i Yervoy może być niedoszacowana. Eksperti ankietowani przez Agencję wskazywali na liczbę pacjentów pomiędzy 80 a 220 osób. Również dane NFZ wskazują na większą populację stosującą pemetrekced z cisplatiną i karboplatiną, które są rekomendowanymi terapiami 1 linii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

[REDAKTOWANE]

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które mają pokryć szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leków Opdivo i Yervoy w programie lekowym.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na obniżeniu limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych, którym wygasła ochrona patentowa - cetuksymabu (Erbitux, grupa limitowa 1057.0, Cetuximab) oraz paliwizumabu (Synagis, grupa limitowa 1073.0, Palivizumab). Preparaty biopodobne dla cetuksymabu i paliwizumabu są w fazie badań (GaBi Erbitux, GaBi Synagis, GaBi Generics).

W analizie przyjęto założenie z art. 13 pkt. 6 wskazujące, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Jeśli ww. propozycja została by zrealizowana, płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić 26,8 mln zł rocznie,

[REDAKTOWANE]

Należy mieć jednak na uwadze, że wskazane odpowiedniki są obecnie w fazie badań, a więc przedstawione w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie jest niepewne z uwagi na przyjęte założenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2021)
- National Cancer Institute (NCI 2022)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022)

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2021)
- European Respiratory Society/ European Society of Thoracic Surgeons/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery/ European Society for Radiotherapy and Oncology (ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020)

W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w dobrym stanie sprawności, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w I linii należy zastosować leczenie skojarzone pemetreksedem z cisplatyną, a w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do cisplatyny terapię pemetreksedem i karboplatyną. Ponadto w wytycznych, z wyjątkiem SEOM 2021, wskazano, że dodanie bewacyzumabu do terapii pemetreksedem z cisplatyną/karboplatyną zwiększa skuteczność terapii. Dlatego w przypadku dostępności i braku przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu należy proponować pacjentom ww. schemat leczenia w ramach I linii. W PTOK 2021 podkreślono, iż bewacyzumab nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu.

Terapię z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu w I linii leczenia zalecają wytyczne NCI 2022, ESMO 2021, NCCN 2022, wskazując, że ww. terapia istotnie wydłuża przeżycie chorych w porównaniu z terapią skojarzoną pemetreksedem z cisplatyną. Dodatkowo w wytycznych SEOM 2021 oraz PTOK 2021 wskazano, że stosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem jest wartościowe, gdyż stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego pacjentów o 4 miesiące (18 vs 14 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed z pochodną platyny). Powyższemu schematowi leczenia nie przypisano siły rekomendacji. W rekomendacjach ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020 nie wymieniono wnioskowanej terapii, co jest najpewniej związane z faktem, iż terapia niwolumabem i ipilimumabem w analizowanym wskazaniu została zarejestrowana 22 kwietnia 2021 r, a więc po dacie opublikowania rekomendacji.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (Haute Autorité de Santé – HAS 2022, Scottish Medicine Consortium - SMC 2022, Gemeinsamer Bundesausschuss - G-BA 2021, National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2021) oraz 2 pozytywne warunkowo (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health - CADTH 2021, Zorginstituut Nederland – ZIN 2021).

W rekomendacjach pozytywnych wskazano na fakt, iż w badaniu RCT terapia skojarzona Opdivo z Yervoy była związana z IS poprawą w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie całkowite) w porównaniu z komparatorem (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna).

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo również wskazuje się na uzyskaną IS korzyść w zakresie OS w ramieniu Opdivo i Yervoy, jednak zwracano uwagę na wysoki koszt leków. Z tego względu wydano pozytywne rekomendacje pod warunkiem obniżenia cen leków.

Po dacie opublikowania analizy weryfikacyjnej Agencji pojawiła się pozytywna rekomendacja NICE. Uprzednio Brytyjska Agencja opublikowała projekt negatywnej rekomendacji, w której wskazano na dużą niepewność w zakresie opłacalności kosztowej terapii w porównaniu z terapią standardową.

Dodatkowo w dwóch rekomendacjach (ZIN 2021 i G-BA 2021) podkreślano fakt, iż lepsze wyniki w badaniu RCT uzyskiwano w podgrupie pacjentów z nienabłonkowym typem histologicznym guza (istotna statystycznie różnica w zakresie OS na korzyść wnioskowanej terapii), podczas gdy w typie nabłonkowym nie wykazano różnic pomiędzy ramionami badania (brak istotnych różnic w zakresie OS oraz istotne statystycznie częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu Opdivo + Yervoy). Dodatkowo w rekomendacji ZIN 2021 wskazano, że z uwagi na brak istotnych różnic w zakresie skuteczności u pacjentów z nabłonkowym typem nowotworu koszt wnioskowanej terapii, w tej grupie pacjentów, nie powinien być większy od kosztu standardowej terapii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.02.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4500.3448.2021.17.PBO, PLR.4500.3450.2021.17.PBO, PLR.4500.3447.2021.17.PBO, PLR.4500.3449.2021.17.PBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501;
- Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518;
- Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909990872442;
- Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod GTIN: 05909990872459;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”
2. Raport nr : OT.4231.5.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 07.07.2022 r.