



Rekomendacja nr 114/2023

z dnia 26 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Opdualag (niwolumab + relatlimab)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych

(ICD-10: C43)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdualag (niwolumab + relatlimab) w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy refundacji niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem (NIWO + REL) w pierwszej linii leczenia pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$.

Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie niwolumabem, pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z niwolumabem (NIV) [redacted]

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem może być bardziej skuteczne w porównaniu do niwolumabu w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), [redacted]

Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego (OS) czy wpływu na jakość życia.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z pembrolizumabem i niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu. Dlatego też wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką, krótkim czasem obserwacji (mediana 19,27 mies.), a także faktem, iż wyniki pochodzą z niezakończonego badania RELATIVITY-047 (brak dostępności finalnych danych).

Należy mieć na uwadze, że populacja w badaniu RELATIVITY-047 nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji, gdyż w badaniu nie uczestniczą pacjenci poniżej 18 roku życia.

W zakresie bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść NIWO + REL dotyczące zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z leczeniem niezależnie od stopnia w porównaniu do NIWO.

Według oszacowań analizy ekonomicznej terapia jest [REDAKTOWANE]

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Opdualag, spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] w I roku oraz o [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi prognozowanych udziałów w rozpatrywanym rynku leków oraz liczebności populacji pacjentów.

Ocena przeprowadzona przez PBAC wskazuje na niedojrzałość danych (mediana OS nie została osiągnięta), dostępność innych opcji terapeutycznych oraz wysoki i niepewny koszt terapii i została zakończona negatywną rekomendacją.

Przedmiot wniosku

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

- Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 08027950800476, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE];

w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

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.

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Wydaje się, że niektóre zmiany molekularne są związane z podtypem histologicznym lub lokalizacją ogniska pierwotnego czerniaka. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych). Mutacje BRAF z podobną częstością występują w ognisku pierwotnym i zmianach przerzutowych. Stwierdza się je też w łagodnych znamionach skóry, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego znamię musi nabyć dodatkowych zmian molekularnych.

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. Wśród młodych mężczyzn

(20- 44 lat) w latach 1980- 2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost zachorowalności u najstarszych kobiet. Wg Szczeklik 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano: monoterapię niwolumabem, monoterapię pembrolizumabem oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Opdualag jest produktem złożonym, składającym się z niwolumabu, (anty-PD-1) i relatlimabu (anty-LAG-3).

Skojarzenie niwolumabu (anty-PD-1) i relatlimabu (anty-LAG-3) powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdualag jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%.

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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem (NIWO + REL) stosowanego w I linii leczenia pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym (nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV)) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1).

Do analizy klinicznej włączono:

- RELATIVITY-047 - podwójnie zaślepione badanie RCT III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem (NIWO + REL) w porównaniu z niwolumabem (NIWO) w I linii leczenia pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Mediana okresu obserwacji: IA1 13,2 mies., IA2 19,27 mies.

Liczba pacjentów:

Niezależnie od PD-L1:

Grupa NIWO+REL: 355,

Grupa NIWO: 359,

Populacja PD-L1 <1%:

Grupa NIWO+REL: 209,

Grupa NIWO: 212,

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). W badaniu RELATIVITY-047 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie we wszystkich domenach.

Pierwszorzędownym punktem końcowym (PK) w badaniu RELATIVITY-047 jest:

- przeżycie wolne od progresji (PFS).

Skuteczność

niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem (NIWO + REL) vs niwolumab (NIWO) (porównanie bezpośrednie)

Przedstawiono wyniki dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 <1%.

Dla mediany okresu obserwacji 19,3 mies., różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących NIWO + REL w porównaniu do grupy otrzymującej NIWO zaobserwowano w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby:

NIWO + REL	mediana 6,67 mies. (95% CI: 4,67; 11,99)	HR (95% CI)= 0,68 (0,53; 0,86)
NIWO	mediana 2,96 mies. (95% CI: 2,79; 4,50)	
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR):

NIWO + REL vs NIWO	36,4% vs 24,1%	OR (95% CI)= 1,51 (1,12; 2,04)
		NNT (95% CI)= 9 (5-28)

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla:

- przeżycia całkowitego,
- oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza FACT-M¹ oraz EQ-5D-3L².

¹ kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – czerniak (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma*)

² kwestionariusz oceny jakości życia 5D-3L (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire 5D-3L*)



Bezpieczeństwo

niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem (NIWO + REL) vs niwolumab (NIWO) (porównanie bezpośrednie)

Przedstawione wyniki odnoszą się do populacji ogólnej.

W grupie stosującej NIWO + REL w porównaniu z NIWO zaobserwowano istotnie statystycznie:

- częściej zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem (RR [95% CI]= 1,99 [1,34; 2,97], NNH = 11 [7; 25]),
- rzadziej zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby (RR [95% CI]= 0,79 [0,66], NNT= 11 [6;45]).

Nie stwierdzono różnic IS w częstości zaprzestania terapii z dowolnej przyczyny między badanymi grupami pacjentów.

Na podstawie analizy post-hoc badania RELATIVITY 047 dotyczącej częstości występowania działań niepożądanych w populacji z ekspresją PD-L1 <1% istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych NIWO + REL w porównaniu z NIWO występowały:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)³

niezależnie od stopnia	RR [95% CI]=1,18 [1,05; 1,33]	NNH = 8 [4; 28]
3.-4. stopnia	RR [95% CI]=1,92 [1,14; 3,24]	NNH = 12 [6; 53]
- zdarzenia niepożądane (AE)⁴ prowadzące do zaprzestania leczenia

niezależnie od stopnia	RR [95% CI]=2,33 [1,36; 3,98]	NNH = 9 [5; 23]
3.-4. stopnia	RR [95% CI]=2,82 [1,35; 5,89]	NNH =12 [7; 39]

³ zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (*ang. treatment-related adverse events*)

⁴ zdarzenia niepożądane (*ang. adverse events*)

- TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia
niezależnie od stopnia RR [95% CI]=3,55 [1,66; 7,61] NNH = 10 [6; 23]
3.-4. stopnia RR [95% CI]=5,41 [1,60; 18,29] NNH = 16 [9; 43]
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)⁵ uznane za związane z leczeniem
niezależnie od stopnia RR [95% CI]=1,90 [1,07; 3,38] NNH = 14 [7;114].

Poniższe wyniki dotyczą populacji ogólnej (wszyscy pacjenci niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1). W grupie NIV + REL w porównaniu z grupą NIV występowało istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia następujących TRAE niezależnie od stopnia nasilenia:

- świądu RR [95% CI]=1,49 [1,11; 2,01] NNH = 12 [7; 45]
- zmęczenia RR [95% CI]=1,79 [1,29; 2,47] NNH = 9 [6; 21]
- bólu stawów RR [95% CI]=1,85 [1,20; 2,84] NNH = 14 [8; 45]
- biegunki RR [95% CI]=1,49 [1,001; 2,21] NNH = 20 [10; 1547].

AE immunologiczne niezależnie od stopnia nasilenia raportowane IS częściej w ramieniu NIV + REL w porównaniu z ramieniem NIV to:

- biegunka lub zapalenie okrężnicy RR [95% CI]=2,11 [1,08; 4,13] NNH = 27 [14; 220]
- niewydolność nadnerczy RR [95% CI]=4,80 [1,65; 13,98] NNH = 23 [14; 60].

AE specjalnego zainteresowania, które wystąpiły IS częściej w grupie NIV + REL to:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe RR [95% CI]=1,37 [1,02; 1,84] NNH = 15 [8; 204]
- zaburzenia funkcji wątroby RR [95% CI]=1,44 [1,03; 2,02] NNH = 16 [8; 162]
- choroby skóry RR [95% CI]=1,20 [1,01; 1,43] NNH = 13 [6; 381].



⁵ ciężkie zdarzenia niepożądane (*ang. serious adverse events*)

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność NIWO + REL w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Opierają się one o badania II i III fazy. Otrzymane wyniki nie są istotne statystycznie.

W publikacji Ossato 2022:

- Najlepsze wyniki dla PFS odnotowano wśród pacjentów otrzymujących terapię PEMBR + IPI, jednak skojarzenie tych terapii nie zostało zarejestrowane w EMA, a wyniki nie były IS.
- Terapia NIV + IPI dawkowana zgodnie z ChPL (NIV 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg) sugerowała nieco lepsze wyniki PFS w porównaniu z terapią NIV + REL, a HR dla porównania NIV + IPI vs NIV + REL był na granicy istotności statystycznej (HR [95% CI] = 1,18 [0,99; 1,42]). Wyniki nie są IS.

W publikacji Zhao 2022:

- Terapie NIV + REL i NIV + IPI charakteryzowały się zbliżoną skutecznością wyrażoną PFS (HR dla porównania nie był istotny statystycznie (HR = 1,19 [0,96; 1,48])).
- TRAE stopnia 3–4. wystąpiły u 19% pacjentów otrzymujących NIV + REL i u 55% stosujących NIV + IPI.

Przeglądy charakteryzują się krytycznie niską jakością według skali AMSTAR 2.

ChPL Opdualag

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano:

- ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc,
- ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego,
- ciężkie zapalenie wątroby,
- ciężkie zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki) i cukrzycę,
- ciężkie zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, limfocytopenia, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, zaparcie, wysypka, bielactwo, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, hiponatremia, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hiperkaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hipokaliemia.

WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Opdualag. W bazie VigiAccess najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania, a w odniesieniu do samego relatlimabu - infekcje i infestacje.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z częścią komparatorów (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, pembrolizumab).

Do badania RELATIVITY 047 kwalifikowano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, a dane dla grupy pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% są dostępne jedynie dla niektórych punktów końcowych.

Ponadto brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem dla części wnioskowanej populacji (12-18 lat), gdyż w badaniu RELATIVITY-047 brali udział pacjenci dorośli (>18 r.ż.).

Badanie RELATIVITY 047 jest aktualnie prowadzone (planowana data zakończenia to 2025 rok), więc ostateczne wyniki nie są dostępne.

Powyższe znacząco przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (40 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem (NIWO + REL) porównano z niwolumabem (NIWO) i pembrolizumabem (PEMBR).

Dla porównania z niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem przedstawiono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, badania diagnostyczne mające na celu ocenę ekspresji PD-L1, monitorowanie przed progresją, monitorowanie po progresji, kolejne linie leczenia, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz opieka terminalna.

Wyniki CUA dla porównań NIWO + REL vs NIWO oraz NIWO + REL vs PEMBR

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

- względem niwolumabu (NIWO):

[redacted]
[redacted]

- względem pembrolizumabu (PEMBR):

[redacted]
[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO oraz PEMBR jest [redacted]. Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki CMA dla porównania NIWO + REL vs NIWO + IPI

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie NIWO + REL w miejsce NIWO + IPI jest [redacted]. Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły [redacted].

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem (NIWO+REL) względem komparatorów wynosi:

[redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność modelowania efektów zdrowotnych, gdyż horyzont czasowy analizy był znacznie dłuższy niż objęty w badaniach.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

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 2023 r. poz. 826 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 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opdualag w wariantcie [redacted] może wiązać się ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

W wariantcie [redacted] objęcie refundacją leku Opdualag może skutkować [redacted]

Koszty leku w wariantcie [redacted] wyniosą [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji, a w wariantcie [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wydatki płatnika publicznego mają warianty, w których przyjęto alternatywne założenia dotyczące rozpowszechnienie NIV + REL (R1 i R2). [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej i prognozowanych udziałów produktu leczniczego Opdualag. Powyższe wartości oszacowano na podstawie [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wpływ na budżet, zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające.

Uwagi do programu lekowego

Proponuje się dodanie do programu ocenę jakości życia pacjentów, aby uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

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 przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu realnych cen wybranych leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. W analizie uwzględniono wybrane leki finansowane na aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od marca 2023 roku, którym do końca 2023 roku wygasa decyzja refundacyjna.

Oszacowane oszczędności w wysokości [redacted] mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2021)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023)
- European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma 2022
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2020).

Wnioskowana terapia jest zalecana w wytycznych NCCN 2023.

Do terapii zalecanych w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka III stopnia lub stopnia IV zalicza się:

- w przypadku chorych bez mutacji BRAF:
 - terapię skojarzoną ipilimumab z niwolumabem,

- monoterapię niwolumabem,
- monoterapię pembrolizumabem,
- w przypadku obecności mutacji BRAF zaleca się dodatkowo terapię skojarzoną dabrafenibem z trametynibem, enkorafenibem z binimetynibem lub wemurafenibem z kobimetynibem (PTOK 2021, Europa 2022, NCCN 2023, ASCO 2020).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 negatywną rekomendację refundacyjną (PBAC 2023). Wskazano, że terapia NIWO + REL jest lepsza pod względem skuteczności i gorsza pod względem bezpieczeństwa w porównaniu z monoterapią NIWO w populacji chorych z nieoperacyjnym czerniakiem stopnia III lub IV, niezależnie od ekspresji PD-L1. Jako uzasadnienie negatywnej rekomendacji podano niską potrzebę kliniczną dla ocenianej terapii, a także wskazano na dostępność innych opcji terapeutycznych takich jak monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem oraz terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Szacowany finansowy wpływ terapii złożonej NIWO + REL jest wysoki i niepewny.

Należy podkreślić, że wskazanie było odmienne niż analizowane i obejmowało szerszą populację pacjentów (niezależnie od ekspresji PD-L1).

Trwają prace nad rekomendacjami CADTH i NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Opdualag w ocenianym wskazaniu [REDAKCYJNE] UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.07.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.594.2023.13.EBI), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- Opdualag, Niwolumab + Relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 08027950800476

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie oceny leku Opdualag (niwolumab + relatlimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie oceny leku Opdualag (niwolumab + relatlimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”
2. Raport nr OT.423.1.31.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Opdualag (niwolumab + relatlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14 września 2023 r.