



## Rekomendacja nr 27/2024

z dnia 5 kwietnia 2024 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501,
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, pod warunkiem [REDACTED]

#### Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy włączenia niwolumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii opartej o związki platyny do programu lekowego B.6 w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do radykalnej operacji z wysokim ryzykiem nawrotu, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1\%$ .

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto o badanie pierwotne z randomizacją CheckMate 816 oceniające stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej w porównaniu do chemioterapii oraz o wyniki metaanalizy sieciowej BMS NMA porównującej pośrednio neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, neoCT, adjCT, operacja (S).

Analiza wyników badania CheckMate 816 w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oraz z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  wykazały IS różnice na korzyść neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR), dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR) oraz przeżycia całkowitego (OS). Nie odnotowano różnic IS w zakresie czasu do zgonu lub czasu do wystąpienia przerzutów odległych (TTDM).

Przedstawione wyniki metaanalizy sieciowej potwierdzają wnioskowanie z badania CheckMate 816 o skuteczności neoNIVO-CT względem pozostałych schematów leczenia.

Niemniej należy podkreślić, że wyniki NMA uwzględniały wyłącznie populacje chorych w stadium II-IIIa, bez określania ekspresji PD-L1.

Ograniczeniem wnioskowania na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej jest fakt, że część z włączonych do niej badań obejmowało przede wszystkim populacje pacjentów pochodzenia azjatyckiego, tym samym istnieje niepewność co do wnioskowania o skuteczności leczenia w populacji rasy białej. Ponadto brak jest badań bezpośrednio porównujących neoNIVO-CT względem neoCRT, neoCT, adjCT, operacja (S). Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Dodatkowo odnotowano różnice w charakterystykach pacjentów włączanych do badań.

Wzięto także pod uwagę rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W pozytywnych lub pozytywnych warunkowych rekomendacjach (SMC 2023, HAS 2023, GB-A 2024, NICE 2023, CADTH 2023) podkreślano skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie neoNIVO-CT w miejsce komparatorów jest [redacted]. Oszacowane wartości ICUR dla wszystkich porównań znajdują się [redacted] progu opłacalności. Największe niepewności związane z analizą ekonomiczną wynikają z ograniczeń analizy klinicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na znaczny [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego o ok. [redacted]

Z uwagi na niepewność dotyczącą skuteczności klinicznej w populacji rasy białej, a także ograniczenia przeprowadzonych analiz za konieczne uważa [redacted]

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

w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1144.0 niwolumab. [redacted]

### **Problem zdrowotny**

Pierwotny nowotwór płuca (ICD-10 C34 - Rak płuca) ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP, do którego klasyfikowane są raki gruczołowe, płaskonabłonkowe i wielkokomórkowe, ok 80-85%),
- drobnokomórkowego raka płuc (DRP, ok. 15%).
- rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat.

Wg KRN w Polsce rak płuca stanowi odpowiednio 16% i 9% wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet oraz jest przyczyną odpowiednio 28% i 17% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ok. 20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa ok. 40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, ang. *non-small cell lung cancer*) w stadiach IB-IIIB w terapii neoadjuwantowej zalecają stosowanie niwolumabu, chemioterapii, terapii chemioradiacyjnej oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 112), obecnie refundowane są:

- w ramach chemioterapii: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktretotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winkrystyna, winorelbina, gefitynib, erlotynib;
- w ramach programu lekowego B.6.: afatynib, ozymertynib, atezolizumab, kryzotynib, alektynib, lorlatynib, entrektynib, pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumab w monoterapii, nintedanib, sotorasib, durwalumab.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał:

- neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT) + operacja ± adjuwantowa chemioterapia (adjCT) ± adjuwantowa radioterapia (adjRT)
- neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT) + operacja ± adjCT ± adjRT
- operacja
- operacja + adjCT.

Wybór komparatorów uznaje się za zasadny.

### **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.*

Do przeglądu systematycznego włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją CheckMate 816 dotyczące porównania niwolumabu w połączeniu z chemioterapią (neoNIVO-CT) względem chemioterapii (neoCT) w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z operacyjnym NDRP w stadium IB ( $\geq 4$  cm) do IIIA.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących neoNIVO-CT z terapiami opcjonalnymi, w związku z powyższym przedstawiono wyniki porównania pośredniego neoNIVO-CT z komparatorami: neoCRT, neoCT, adjCT, operacja (S) na podstawie metaanalizy sieciowej BMS NMA. Metaanaliza sieciowa BMS NMA

### *Skuteczność kliniczna*

#### Porównanie bezpośrednio neoNIVO-CT vs. neoCT

Wyniki badania CheckMate 816 dla populacji z rakiem w stadium II-IIIa (IIIB dla T2-T4, N2) oraz z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w zakresie:

- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*) – dla mediany okresu obserwacji 41,4 miesiąca ryzyko wystąpienia zdarzenia progresji, nawrotu lub zgonu było niższe o 51% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT, HR=0,49 (95%CI: 0,29-0,83),  $p<0,05$ ;
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) – mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach. Ryzyko wystąpienia zgonu było niższe o 57% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT, HR=0,43 (95% CI: 0,22-0,83),  $p<0,05$ .
- całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR, ang. *pathological complete response*) – dla mediany okresu obserwacji 29,5 miesiąca średnia różnica (MD) między grupami wyniosła 29,8%, MD=29,8 (95%CI: 19,0-40,7),  $p<0,05$ ;
- dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR, ang. *major pathological response*) – dla mediany okresu obserwacji 29,5 miesiąca średnia różnica (MD) między grupami wyniosła 39,3%, MD=39,3 (95%CI: 27,3-50,1),  $p<0,05$ ;

Nie odnotowano IS różnic dla czasu do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM, ang. *time to death or metastasis*).

#### Porównanie pośrednie neoNIVO-CT vs. neoCRT, adjCT, operacja (populacja chorych w stadium II-IIIa)



<sup>1</sup> SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking*) – parametr, który jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1).

## **Bezpieczeństwo**

### Porównanie bezpośrednie neoNIVO-CT vs. neoCT

W badaniu CheckMate 816 w populacji ogólnej dla porównania neoNIVO-CT z neoCT stwierdzono IS różnice na korzyść neoNIVO-CT w częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych łącznie, OR=0,26 (95% CI: 0,07-0,95), p=0,04.

Nie zaobserwowano IS różnic w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych.

### Porównanie pośrednie neoNIVO-CT vs. neoCRT, adjCT, operacja (populacja chorych w stadium II-IIIa)

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Opdivo 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.

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii niwolumabu. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (10%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (8%), oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (8%).

W systemie monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), odnaleziono informacje o 35 651 zidentyfikowanych zdarzeniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, związanych ze śmiercią (19%), progresją choroby (11%), problemy z użyciem produktu (6%), zastosowanie pozarejestryjne (6%), biegunka (4%).

Na stronie EudraVigilance (EMA) odnaleziono informacje o częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu niwolumabu. Raportowano 36 675 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano epizody dotyczące zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (22,8%), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (21,9%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (17,8%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (17,2%).

## Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 2 badania w przeglądzie obejmują w większości pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Podobnie jak badanie rejestracyjne, które obejmowało 49% populacji z regionu azjatyckiego;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, tj. neoCRT, S i adjCT, w związku z czym ocenę skuteczności dla neoNIVO-CT w porównaniu z ww. komparatorami oparto o wyniki metaanalizy sieciowej (BMS NMA),
- na wnioskowanie NMA wpływać może jakość metodologiczna badań włączonych do analizy;
- odnotowano różnice między badaniami w charakterystykach chorych, co może wpłynąć na efekt leczenia, tj. różne edycje klasyfikacji TNM, brak badania ekspresji PD-L1. Ponadto występują różnice w definicjach punktów końcowych.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

## 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 190 380 zł (3 x 63 460 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.*

*W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. Cost-utility analysis, CUA) w dożywnym horyzoncie z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).*

*Stosowanie niwolumabu w dawce 360 mg w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 3 cykle (neoNIVO-CT) porównano z:*

- neoadjuwantową chemioterapią (neoCT);
- neoadjuwantową chemioradioterapią (neoCRT);
- samą operacją (S);
- adjuwantową chemioterapią (adjCT).

W analizie uwzględniono koszty zakupu i podania leków oraz radioterapii, koszty operacji, koszty monitorowania leczenia i choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki końca życia.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie neoNIVO-CT w miejsce komparatorów jest

Oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- neoNIVO-CT vs neoCT:
- neoNIVO-CT vs neoCRT:
- neoNIVO-CT vs S:
- neoNIVO-CT vs adjCT:

Wartości ICUR znajdują się progu opłacalności.

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu wynosi:

Wyniki analizy wrażliwości

<sup>2</sup> immunoterapia onkologiczna, ang. *immuno-oncology*



Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wynikają z niepewności związanych z analizą kliniczną.

**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 cena zbytu netto 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.*

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 wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie.

Uwzględniono koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty radioterapii, koszty operacji, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, zużycie zasobów i koszty w stanach EF<sup>3</sup> i LR<sup>4</sup>, koszty leczenia w stanie LR, koszty w stanie DM<sup>5</sup> oraz koszt opieki terminalnej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 149 pacjentów w I. roku analizy oraz 259 w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Opdivo spowoduje [redacted] wydatków o:

[redacted]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości [redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z ograniczeń analizy ekonomicznej.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego większe korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii dotyczą chorych z zaawansowaniem w stopniu IIIA (redukcja – 46% wobec 13% w stopniach I-II), chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego (redukcja – 50% wobec 23% w raku płaskonabłonkowym) i chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% (redukcja – 76% wobec 42% w przypadku ekspresji wynoszącej 1-49%). Biorąc powyższe pod uwagę proponuje się rozważenie zawężenia populacji do pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq$  50%.

#### 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 ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie zakładające wejście na rynek 2 leków generycznych, co wiązałoby się z 25% redukcją ceny detalicznej leków (obniżenie limitu finansowania).

<sup>3</sup> wolny od zdarzeń (ang. *event-free*, EF)

<sup>4</sup> nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*, LR)

<sup>5</sup> przerzuty odległe (ang. *distant metastasis*, DM)

Wskazano, że oszczędności mogłyby być generowane od momentu wprowadzenia finansowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Założono, że poziom uwolnionych środków w kolejnych latach pozostanie stały.

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie

## **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do stosowania niwolumabu w terapii neoadjuwantowej w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, ang. *non-small cell lung cancer*) w stadiach IB-IIIIB (ASCO 2023, NCCN 2023, NCI 2023).

Wytyczne NCCN 2023 rekomendują stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i/lub pembrolizumabem u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Zgodnie z rekomendacjami ASCO 2023 w leczeniu pacjentów z NSCLC w III stadium należy zastosować terapię neoadjuwantową, tj. chemioimmunoterapię i chemioradioterapię.

W wytycznych NCI 2023 niwolumab został wymieniony jako jedna z metod leczenia.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (SMC 2023, HAS 2023, GB-A 2024) oraz 2 pozytywne warunkowe (NICE 2023, CADTH 2023).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej.

Odnaleziono również dokument AWMSG 2022, w którym wskazano iż z oceny zrezygnowano ze względu na prowadzoną ocenę w NICE. Dodatkowo odnaleziono również dokument NCPE 2023, w którym rekomenduje się przeprowadzenie pełnej oceny technologii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Opdivo jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

**PREZES**

**Daniel Rutkowski**

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.01.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1890.2023.15.MKO; PLR.4500.1891.2023.13.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: o Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501, Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518 w ramach programu lekowego Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
2. Raport nr: OT.423.1.2.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: PL: B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 20 marca 2024 r.