



**Rekomendacja nr 115/2024**  
**z dnia 24 października 2024 r.**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab)**  
**w ramach programu lekowego**  
**„Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych**  
**(ICD-10: C43)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” wyłącznie w populacji pacjentów dorosłych (rozumianych jako populacja od ukończenia 18. roku życia).

Prezes wskazuje **dotatkowe warunki** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest:

- pogłębienie RSS polegające na obniżeniu efektywnej CHB dla płatnika publicznego;
- wprowadzenie dodatkowego mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego na rzecz niwolumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia dostępności niwolumabu [NIV] na wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby, tj. w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stopniu zaawansowania IIB i IIC. Stadia te opisywane są jako czerniak miejscowy o grubości zmiany pierwotnej od >1,0–2,0 mm z owrzodzeniem (IIB) do >4,0 mm bez owrzodzenia (IIC). Niwolumab jest aktualnie finansowany w ośmiu programach lekowych.

Terapie dostępne w programie lekowym B.59 przeznaczone są do leczenia pacjentów w różnych stadiach zaawansowania. Dla pacjentów w stadium IIB lub IIC dostępne jest leczenie pembrolizumabem, w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV dostępne opcje terapeutyczne obejmują niwolumab; pembrolizumab; niwolumab w skojarzeniach z ipilimumabem oraz relatlimabem; wemurafenib z kobimetynibem; dabrafenib z trametynibem; enkorafenib z binimetynibem. Pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III bez

przerzutów odległych mogą skorzystać z leczenia uzupełniającego niwolumabem; pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem, a w populacji z przerzutami - z leczenia uzupełniającego niwolumabem.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się wyłącznie na jednym porównaniu bezpośrednim z obserwacją (rozumianą jako podawanie soli fizjologicznej, bez żadnego aktywnego leczenia; PLC) w trwającym badaniu CheckMate 76K. Wykazano, że zastosowanie NIV wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa w czasie dla przeżycia wolnego od nawrotu (HR 0,53) i wykrycia przerzutów odległych (HR 0,62). Analiza podgrup w zakresie statusu mutacji BRAF sugeruje korzystniejsze wyniki w populacji pacjentów z typem dzikim (Wild-type) w porównaniu do obecności mutacji. W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę na wielokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy (RR 55) oraz znacznie wyższe ryzyka nadczynności tarczycy (RR 6), suchości w ustach (RR 3). Szczęólnego podkreślenia wymaga fakt, że do badania włączono wyłącznie pacjentów dorosłych, w związku z czym brak jakichkolwiek danych klinicznych, w tym nt. bezpieczeństwa w populacji między 12-18 rokiem życia.

Wykazano efektywność kosztową w wariancie z RSS (■ % prawdopodobieństwa opłacalności w probabilistycznej analizie wrażliwości, w scenariuszu podstawowym) w porównaniu z obserwacją pacjenta. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą z RSS: ■ zł i ■ zł odpowiednio w I i II roku. Niepewność powyższych wyników jest związana z brakiem wyników dla OS oraz brakiem wysokiej jakości danych epidemiologicznych. Ograniczeniem wnioskowania dotyczącego efektywności kosztowej terapii jest również brak danych pozwalających na wiarygodne porównanie z pembrolizumabem, który obecnie jest refundowany.

Odnalezione rekomendacje wskazują na dodatkowe korzyści ze stosowania NIV. Wszystkie oceny dotyczyły populacji od 12 roku życia, w rekomendacji IQWiG 2024 zwrócono uwagę na brak danych klinicznych w populacji 12-18 lat.

Prezes Agencji zważył aspekty związane z charakterystyką ciężkości jednostki chorobowej, której dotyczy ocena. Wzięto pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w leczenie, przynoszące prawdopodobnie podobne efekty zdrowotne. Uznano za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu przez wnioskodawcę wymienionych warunków.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518, cena zbytu netto: ■ zł;
- Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, cena zbytu netto: ■ zł;

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 istniejącej grupie limitowej.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

## Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Kierując się treścią najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2022) zwraca się uwagę, że w trakcie rozwoju choroby czerniak może naciekać coraz większe warstwy skóry oraz dawać przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty in-transit), do węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym).

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że roczna chorobowość wzrosła w latach 2014-2022, wynosząc od 23 tys. przypadków do 32 tys. odpowiednio. Łącznie odnotowano 94 502 pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C43. W ostatnim w pełni sprawozdanym i rozliczonym roku 2022 odnotowano 9 141 nowych przypadków (w tym 5 041 kobiet) – zachorowalność. Resekcje czerniaka rozumiane jako miejscowe usunięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry zostały przeprowadzone u 70% pacjentów, przy czym przeprowadzenie procedury określonej jako radykalne wycięcie zmiany u 48% z tej grupy.

W latach 2014-2020 funkcjonowały trzy programy lekowe związane z leczeniem czerniaka, od 2020 roku zostały ujednocnione w programie B.59. Obserwowany był znaczący wzrost liczby pacjentów leczonych w tych programach (467 pacjentów w 2014 r.; 3 402 pacjentów w 2023 r.). Koszty leczenia czerniaka w programach lekowych w analogicznym okresie obserwacji spadły z ok. 200 tys. rocznie do 131 tys. Z niwolumabu skorzystało 4,1 tys. pacjentów za łączną kwotę 719 mln zł.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- pembrolizumab, w populacji pacjentów dorosłych;
- standardowe postępowanie medyczne określone jako obserwacja w populacji 12-18 lat.

Należy jednak wskazać, że w dniu składania wniosku pembrolizumab nie był technologią refundowaną, w związku z czym wśród komparatorów znalazła się wyłącznie obserwacja pacjenta. Wybór komparatora uznano za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci (PD-1) i nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach zwierzęcych wykazano, że zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany m.in. w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC po całkowitej resekcji. W związku z czym, 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 NIV w leczeniu pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną i mają histologicznie/patologicznie potwierdzone nowe rozpoznanie czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie CheckMate 76K, randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, z dwiema grupami równoległymi. Liczba pacjentów: NIV: 526; PLC: 264.

Charakterystyka wejściowa:

mediana wieku:	NIV	62 lat (zakres 21-87 lat),	PLC	61 lat (zakres 19-92 lat);
odsetek mężczyzn:		61,2%,		61,0%;
ECOG:		0 - 94,2% i 1 - 5,9%;		0 - 92,8% i 1 - 7,2%;
Stadium zaawansowania:		IIB 60,1%, IIC 39,9%		IIB 61,7%, IIC 38,3%.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Dla wszystkich ocenianych w badaniu CheckMate 76K punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), rozumiane jako czas od randomizacji do jakiegokolwiek nawrotu, miejscowego lub regionalnego w tym inwazyjnego lub odległego według oceny badacza lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (zarówno nowotworu, jak i przyczyn nienowotworowych). Drugorzędowym był czas do wystąpienia przerzutów odległych (DMFS), rozumiany jako czas od randomizacji do pojawienia się przerzutów odległych, oceniany przez badacza. Wystąpienie przerzutu odległego oznacza raka, który rozprzestrzenił się z pierwotnej lokalizacji guza do odległych narządów lub odległych węzłów chłonnych.

### Skuteczność

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, *ang. recurrence-free survival*)

Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (24 mies., dane z raportu EMA) nie osiągnięto mediany RFS w grupie NIV, w grupie PLC wyniosła 36,14 miesiąca (95%CI: 24,77; NO). Współczynnik hazardu ryzyka był istotny statystycznie i wskazywał na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 47%; HR 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71) w populacji ogólnej. Analiza warstwowa wskazała również na redukcję hazardu ryzyka o 53% oraz 41% odpowiednio dla stadium IIB i IIC.

- Populacja ogółem 526 NIV; 264 PLC 0,54 [0,40; 0,71] IS
- Populacja IIB 316 NIV; 163 PLC 0,47 [0,31; 0,71] IS
- Populacja IIC 210 NIV; 101 PLC 0,59 [0,39; 0,89] IS

Analiza podgrup w zakresie statusu mutacji BRAF sugeruje korzystniejsze wyniki w populacji pacjentów z typem dzikim (Wild-type). Natomiast w populacji z obecnością mutacji, odnotowano wynik nieistotny statystycznie.

- Populacja bez mutacji 293 NIV; 136 PLC 0,46 [0,31; 0,67] IS
- Populacja z mutacją 148 NIV; 81 PLC 0,68 [0,39; 1,18] NS

Wyniki dotyczące refundowanego od października 2024 r. pembrolizumabu [PEMBR] zostały przedstawione w Rekomendacji Prezesa 39/2024 dla znacznie dłuższej mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 mies., wykazano IS różnicę na korzyść grupy PEMBR w porównaniu z dalszą obserwacją pacjenta, redukcja ryzyka wyniosła 38% (wynik mniej korzystny), 42% (wynik mniej korzystny) i 35% (wynik mniej korzystny) odpowiednio w populacji: ITT, pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i pacjentów z czerniakiem w stadium IIC. Niemniej należy mieć na uwadze heterogeniczność kliniczną badań Keynote i Checkmate będących źródłem danych w zakresie charakterystyki populacji i okresu obserwacji.

W rekomendacji 39/2024 podkreślono również niespójność wyników w zależności od cech klinicznych nowotworu. Wykazano brak istotności statystycznej dla wyników w populacjach z nie guzkowym typem nowotworu, bez owrzodzenia oraz bez nacieku limfocytowego.

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, *ang. distant metastasis-free survival*)

Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (24 mies., dane z raportu EMA) nie osiągnięto mediany DMFS w grupie NIV, w grupie PLC wyniosła 36,14 miesiąca (95%CI: 32,85; NO). Współczynnik hazardu ryzyka był istotny statystycznie i wskazywał na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 38%; HR 0,62 (95% CI: 0,43; 0,89) w populacji ogólnej.

W przypadku PEMBR, bazując na rekomendacji 39/2024, wyniki dotyczyły mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 mies., wykazano IS różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących PEMBR w odniesieniu do PLC. Redukcja ryzyka wystąpienia DMFS dla populacji ogólnej wyniosła 41% (wynik bardziej korzystny).

Podobnie jak w przypadku RFS wyniki dla PEMBR nie były spójne w analizie podgrup ze względu na cechy kliniczne nowotworu.

### *Jakość życia*

Jakość życia została mierzona z wykorzystaniem kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS. W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, zmiany w jej obrębie nie były duże i nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie różnicy w żadnym z wykorzystanych kwestionariuszy oraz ich poszczególnych podskalach.

### *Bezpieczeństwo*

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść NIV w zakresie zaprzestania terapii ogółem, a także z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem.

Stosowanie NIV w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), TRAE prowadzących do zaprzestania terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym także ww. zdarzeń stopni 3-4. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz SAE 3-4. stopnia.

W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę na wielokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy (RR 55) oraz znacznie wyższe ryzyka nadczynności tarczycy (RR 6), suchości w ustach (RR 3).

#### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

##### ChPL Opdivo

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc i nacieków w płucach, wynosiła 3,3% (155/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,9% (42/4646) i 1,7% (77/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,7% (33/4646) i <0,1% (1/4646) pacjentów. U sześciu pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 15,1 tygodnia (zakres: 0,7-85,1). Zaburzenia ustąpiły u 107 pacjentów (69,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,7.

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 15,4% (716/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 9,9% (462/4646) i 4,0% (186/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 1,4% (67/4646) i <0,1% (1/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-115,6). Zaburzenia ustąpiły u 639 pacjentów (90,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia.

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami ( $\geq 10$  mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) lub innymi lekami immunosupresyjnymi,
- pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone  $\geq 6$  miesięcy przed randomizacją),
- pacjenci leczeni wcześniej przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego),
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

##### *Ograniczenia*

- Na czas wydawania rekomendacji brak jest danych dotyczących analizy przeżycia całkowitego pacjentów analizowanej populacji.
- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest ograniczona ilość dowodów: brak badań oceniających skuteczność praktyczną, tylko jedno badanie kliniczne, które wciąż trwa oraz brak opracowań wtórnych.
- Aktualnie brak jest danych z bezpośrednich porównań niwolumabu z aktualnie refundowaną technologią alternatywną jaką jest pembrolizumab.
- Ponadto w treści uzgodnionego programu lekowego wskazano, że pacjenci muszą rozpocząć terapię uzupełniającą NIV w okresie 16 tyg. od operacji, natomiast w badaniu CheckMate 76K okres ten wynosił 12 tyg., nie jest jasne jaki może mieć to wpływ na wyniki.

- Badanie uwzględniało pacjentów  $\geq 12$  r.ż., niemniej zrekrutowano wyłącznie dorosłych. W związku z tym brak jakichkolwiek danych klinicznych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie w populacji między 12-18 rokiem życia.

### 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/QALY (3 x 63 460,00 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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Niwolumab porównano z obserwacją pacjenta. W ramach obserwacji naliczone są również koszty dalszego leczenia pacjenta, np. leczenia systemowego.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, badania diagnostyczne, monitorowanie, kolejne linie leczenia, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz opieka terminalna.

#### Wyniki analizy podstawowej

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

- względem obserwacji pacjenta:
  - ok. [redacted] zł/QALY z RSS;
  - ok. 217 tys. zł/QALY bez RSS;

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi odpowiednio [redacted] zł (Opdivo 40 mg) oraz [redacted] zł (Opdivo 100 mg). Ceny te są [redacted] od wnioskowanych.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym scenariuszu testującym [REDAKTOWANE] (ICUR [REDAKTOWANE] zł/QALY z RSS). W probabilistycznej analizie wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyniosło [REDAKTOWANE] % w wariancie z RSS.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Przeprowadzono obliczenia własne polegające na naiwnym zestawieniu kosztów technologii wnioskowanej oraz PEMBR w horyzoncie rocznym (maksymalny czas leczenia wg programu). Uwzględniono koszty leków i podania.

Terapia z zastosowaniem NIV jest [REDAKTOWANE] od PEMBR. W wariancie z RSS różnica kosztów pomiędzy NIV a PEMBR wynosi [REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem był brak polskich źródeł danych pozwalających na oszacowanie stanów użyteczności w leczeniu czerniaka stopnia IIB-C. Zwraca się również uwagę na brak wyników dla OS w badaniu rejestracyjnym, w związku z czym nie było możliwe wykorzystanie go do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon.

#### **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 wnioskodawcy, w chwili składania wniosku, przedstawiono badanie RCT CheckMate 76K dowodzące wyższości wnioskowanego leku nad standardowym postępowaniem medycznym określonym jako obserwacja. Aktualnie jest to komparator w populacji pediatrycznej między 12-18 lat. Wobec czego nie zachodziły okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Na dzień wydawania rekomendacji we wnioskowanym programie jest aktualnie refundowany pembrolizumab, w przypadku którego aktualnie zachodziłyby okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto zrównująca koszty w porównaniu z pembrolizumabem wynosi [REDAKTOWANE] zł za opakowanie zawierające 100 mg niwolumabu i [REDAKTOWANE] zł za opakowanie 40 mg.

#### **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] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

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

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której sprawdzano wpływ poszczególnych uwzględnionych kategorii kosztowych, parametry populacyjne, alternatywne warianty rozpowszechnienia, inne schematy dawkowania, warianty rozkładu terapii na kolejnych liniach leczenia, powodują zmiany nie przekraczające [redacted]% odchylenia.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ostatnio podjęty RSS dla NIV, związany z realizacją programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” zakładał:

[redacted]

[redacted]

W związku z powyższym przedłożona propozycja jest mniej korzystna dla płatnika.

Ponadto zidentyfikowano następujące kwestie:

- zauważalny zakres niepewności związanej ze skutecznością kliniczną wynikający z braku dojrzałości danych,
- obserwowany ciągły wzrost całkowitej kwoty refundacji z tytułu finansowania niwolumabu w programach lekowych,
- istnienie alternatywnych technologii przynoszących z dużym prawdopodobieństwem porównywalne efekty zdrowotne,

co uzasadnia pogłębienie RSS. Dodatkowo, biorąc pod uwagę niepewności związane z oszacowaniami wielkości populacji docelowej proponuje się także dodatkowy mechanizm zabezpieczający maksymalny poziom wydatków na rzecz niwolumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka.

### **Uwagi do programu lekowego**

Brzmienie kryterium wyłączenie z leczenia 5) *istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta* ocenia się jako nieprecyzyjne. Proponuje się, aby ocena jakości życia pacjenta była mierzona i raportowana, podobnie jak pozostałe parametry oceny skuteczności, w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), poprzez zastosowanie kwestionariusza EuroQol EQ-5D-5L. Zmiana o 7 punktów może być rozpatrywana jako istotna klinicznie, w związku z czym doprecyzowanie zapisu byłoby zasadne.

Ze względu na niedojrzałość danych klinicznych zarówno dla refundowanego od października 2024 r. pembrolizumabu jak i ocenianego niwolumabu Prezes Agencji sugeruje przeprowadzenie oceny skuteczności praktycznej tych terapii w warunkach polskich przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

### **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.*

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2023).

Ze względu na datę rejestracji niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu, brak bezpośredniego odniesienia w PTOK 2022, gdzie wskazano wyłącznie pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC, który istotnie poprawia RFS.

W NCCN 2024 w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest niwolumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC); w ASCO 2023 znajduje się zalecenie, że terapia adjuwantowa pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być oferowana pacjentom z wyciętym czerniakiem w stadium IIB lub IIC.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, IQWiG 2024, CDA-AMC 2024) oraz jedną rekomendację negatywną (SMC 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania niwolumabu w miejsce obserwacji pacjenta. Rekomendacja negatywna wynika z braku złożenia wniosku o refundację niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu i brak możliwości przeprowadzenia oceny terapii. Ponadto w rekomendacji IQWiG 2024 zwrócono uwagę na brak danych klinicznych w populacji 12-18 lat

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Opdivo w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.1345.2024.3.EBI, PLR.4500.1346.2024.11.EBI) w sprawie oceny leku:

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

w ramach programu lekowego B.59: „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 110/2024 z dnia 21 października 2024 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

Z upoważnienia Prezesa

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2024 z dnia 21 października 2024 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”
2. Raport nr OT.423.1.52.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 października 2024 r.