



Rekomendacja nr 71/2016

z dnia 22 listopada 2016

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: **Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu ICD-10 C64)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu o 15% oraz wydłużyć czas przeżycia całkowitego o 27%. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wniosku o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz liczne rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania.

Jednocześnie należy wskazać, że zaproponowany program lekowy zawiera zapisy, które mogą być różnie interpretowane, zatem zasadne wydaje się ich doprecyzowanie, tak aby nie budziły wątpliwości pod kątem wcześniej stosowanej terapii. Obecny zapis umożliwia interpretację wskazującą, że populacją kwalifikującą się do programu lekowego mogą być także pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii opartej na interferonie, zaś kwestia ta nie została uwzględniona w ramach analiz wnioskodawcy.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z



przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia, parametryzowaniem krzywych przeżycia oraz ekstrapolacją danych znacznie poza horyzont czasowy z badania.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją niwolumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości [REDAKOWANO] zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Ponadto należy wskazać, że analiza wpływu na budżet uwzględniała również przejęcie rynku aktywności, który nie został uwzględniony w pozostałych analizach jako terapia alternatywna, zatem nieznanne są wyniki dot. skuteczności i opłacalności wnioskowanej technologii dla tego porównania.

Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.

Przedmiot wniosku

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

- Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909991220518, cena zbytu netto: [REDAKOWANO]
- Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909991220501, cena zbytu netto: [REDAKOWANO]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z komórek nabłonka wyściełającego kanaliki nerkowe bliższe. Jest najbardziej rozpowszechnionym typem raka nerki – 9 na 10 nowotworów nerki to raki nerkowokomórkowe.

Typ jasnokomórkowy RCC (ccRCC – ang. clear cell Renal Cell Carcinoma) lub przeważający jasnokomórkowy, jest najczęściej występującym jego podtypem (66 – 75% przypadków).

Nowotwory nerki stanowią na świecie około 2 – 3% wszystkich nowotworów u osób dorosłych i są siódmym najczęstszym nowotworem w populacji mężczyzn.

W Europie rozpoznaje się 65 000 nowych przypadków zachorowań rocznie oraz ponad 25 000 zgonów rocznie. Najwyższe wskaźniki obserwuje się w Europie Wschodniej (Czechy), najniższe w Portugalii i Rumunii. W rankingu europejskim Polska charakteryzuje się średnim wskaźnikiem zachorowalności na ten nowotwór, natomiast obserwuje się stały wzrost zachorowalności na poziomie 1,5 – 5,9% rocznie.

W ostatnich latach śmiertelność z powodu RCC zmniejsza się. Przyczynę takich zmian może stanowić wzrost wykrywalności małych, niemych klinicznie guzów, a także zastosowane leczenie zwiększające odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem.

W celu określenia rokowania rozlanego raka nerki wyodrębniono 5 niekorzystnych czynników rokowniczych zebranych w tzw. skali MSKCC (ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center).

W zależności od liczby w/w czynników chorych kwalifikuje się do 3 grup: o korzystnym, pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Generalnie, u chorych ze zdiagnozowanym zaawansowanym etapem choroby, tj. w sytuacji wystąpienia wznowy lub przerzutów, intencją leczenia systemowego opisanego powyżej jest raczej wydłużenie przeżycia i/lub jakości życia, a nie wyleczenie

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, leczenie systemowe u pacjentów chorych na zaawansowanego/przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki opiera się na terapii cytokinowej (IFN- α i IL-2) oraz leczeniu z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie: inhibitorach receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI, obejmujących sunitynib, pazopanib, sorafenib, aksytynib, kabozantynib), inhibitorach kinazy serynowo-treoninowej (mTOR; temsyrolimus, ewerolimus), przeciwciałach monoklonalnych anty-VEGF (bewacyzumab) oraz przeciwciałach monoklonalnych z klasy immunoglobulin (niwolumab).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48) finansowane ze środków publicznych w Polsce w drugiej linii leczenia raka są: aksytynib, sorafenib, pazopanib i ewerolimus (w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”).

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (NWB), substancja czynna produktu leczniczego Opdivo, poprzez oddziaływanie na receptor programowej śmierci komórki 1 (PD-1) wpływa na limfocyty T, które są odpowiedzialne między innymi za odpowiedź przeciwnowotworową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo, wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem rejestracyjnym wymienionym w pozycji trzeciej.

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.

Ocenę skuteczności NWB przeprowadzono w porównaniu z ewerolimusem (EWE). Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (CheckMate 025) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Liczba pacjentów

włączonych do badania wynosiła 821 osoby, zaś okres obserwacji 14 miesięcy. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

W badaniu CheckMate 025 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka zgonu o 15% (RR-ryzyko względne, ang. relative risk, risk ratio = 0,85 [95% CI, 0,74; 0,98]) oraz wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu NWB o ok. 27% (HR= 0,73 [95% CI 0,57; 0,93]),
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 36% (HR = 0,64 [95% CI, 0,47; 0,88]) (wyniki z analizy wrażliwości dla pacjentów, którzy po 6 miesiącach terapii nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu),
- ponad czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie grupie NWB (RR = 4,69 [95% CI 3,02; 7,28], NNT (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego, ang. *Number Needed To Treat*) = 6 [5; 7]),
- ponad czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie NWB (4,96 [3,13; 7,87], NNT = 6 [5; 7]),
- poprawę jakości życia mierzonej za pomocą skali FCSI-DRS (skala oceniająca jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney*) względem wartości wyjściowych co 4 tygodnie. W każdym z ocenianych punktów czasowych różnica była istotnie statystycznie wyższa niż w ramieniu EWE ($p < 0,05$).

Różnice istotne statystycznie na korzyść komparatora raportowano dla:

- stabilizacji choroby, którą zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EWE (RR = 0,62 [0,53; 0,73], NNH (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego, ang. *Number Needed To Harm*) = 5 [4; 8]),
- progresję choroby, którą zaobserwowano u mniejszego odsetka pacjentów leczonych EWE (RR = 1,26 [1,02; 1,54], NNH = 15 [8; 123]).

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- przeżycia wolnego od progresji (analiza podstawowa).

Bezpieczeństwo

Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść NWB w porównaniu z EWE uzyskano dla ogólnej oceny bezpieczeństwa terapii, w zakresie następujących punktów końcowych m.in:

- mniejszego ryzyka wystąpienia zgonów w populacji ogólnej w ramieniu NWB (RR(95% CI)=0,85 [0,74; 0,98], NNT= 14 [7; 117]),
- mniejszego ryzyka zgonu w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku w ramieniu NWB (RR(95% CI)= 0,55 [0,32; 0,94], NNT = 26 [14; 223]),
- mniejszego ryzyka przerwania terapii z powodu toksyczności leku w ramieniu NWB(RR(95% CI)=0,65 [0,43; 0,97], NNT =22 [12; 244]),

- mniejszego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem (TRAE, ang. Treatment Related Adverse Events) ogółem w ramieniu NWB (RR(95% CI)= 0,89 [0,84; 0,95], NNT = 11 [7; 24]),
- mniejszego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych bez względu na związek z leczeniem z podziałem na stopnie nasilenia w ramieniu NWB:
 - Biegunka: RR(95% CI)= 0,79 [0,63; 0,98];
 - Wysypka: RR(95% CI)=0,78 [0,64; 0,96];
 - Zmniejszenie apetytu: RR(95% CI)= 0,76 [0,61; 0,97],

Wyniki badania wskazują także, że terapia NWB charakteryzuje się wyższym ryzykiem wystąpienia bólu stawów i infekcji górnych dróg oddechowych w porównaniu do komparatora (EWE).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo, stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z uczuciem zmęczenia (34%), wysypką (19%), świądem (14%), biegunką (13%), nudnościami (13%) i zmniejszenie łaknienia (10%).

Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). W ChPL Opdivo wskazano również, że jednym z bardzo często występujących działań niepożądanych są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) odnaleziono komunikat z 2016r., który dotyczył zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wnioskowaną technologią (w większości pochodzenia immunologicznego).

Ponadto baza ADR Reports (European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports) dostarcza danych dotyczących 2,480 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opdivo (do sierpnia 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (858 pacjentów [34,6%]), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (506 pacjentów [20,4%]) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (461 pacjentów [18,6%]).

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Uznanie ewerolimusu za komparator pierwszego wyboru dla niwolumabu na rozpatrywanym etapie leczenia u pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC jest zasadne. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie jest wykluczone zastosowanie w Polsce u takich pacjentów innych preparatów refundowanych m.in. aksytynibu, a także sorafenibu i pazopanibu. W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych dla pozostałych potencjalnych komparatorów dla niwolumabu, zatem niemożliwe jest wnioskowanie, czy jest on czy nie jest od nich efektywniejszy. Należy także podkreślić, że w ramach programu lekowego pojawia się niejednoznaczny zapis kryterium kwalifikacji, który umożliwia interpretację wskazującą, że technologią alternatywną dla niwolumabu będą także sorafenib i pazopanib.

- Analiza kliniczna została oparta o 1 badanie RCT bez zaślepienia. Ponadto badanie to charakteryzowało się licznymi ograniczeniami m.in.
 - w ramieniu komparatora dozwolona była modyfikacja przyjmowanej dawki, co może wpływać na uzyskiwany w tej grupie efekt terapeutyczny. W przypadku pacjentów w ramieniu niwolumabu możliwe było jedynie opóźnienie podania leku – redukcja dawki była zabroniona, natomiast u pacjentów w ramieniu ewerolimusu możliwe było zarówno opóźnienie jego podania, jak i zredukowanie jego dawki;
 - wyliczony hazard względny dla przeżycia całkowitego cechuje się niepewnością, ze względu na przerwanie analizy przy znacznej niedojrzałości danych (badania przerywane wcześniej mają tendencję do zawyżania efektu leczenia). W momencie przeprowadzenia interim analysis (czerwiec 2015 r.), którą uznano następnie za ostateczną, zmarło 398 z 821 uczestniczących pacjentów (48%), a czas obserwacji wynosił 18 miesięcy;
 - w badaniu nie wskazano informacji o stosowanym leczeniu dodatkowym.
- należy mieć na uwadze, że włączone do analizy klinicznej badanie nie odpowiada w pełni zapisom zawartym w zaproponowanym programie lekowym m.in. ze względu na:
 - zgodnie z możliwą interpretacją zapisów programu lekowego do terapii niwolumabem mogą być kierowani również pacjenci po niepowodzeniu leczeniem interferonem alfa. We włączonym do analizy klinicznej badaniu nie wskazano informacji na temat wcześniejszego stosowania interferonu alfa, zatem ogranicza to wnioskowanie we wskazanym zakresie.
 - wprowadzenie do refundacji temsyrolimusu zgodnie z ostatnim obwieszczeniem Ministra Zdrowia powoduje, że będzie mógł on być stosowany w I linii leczenia przed niwolumabem, podczas gdy badanie CheckMate 025 wykluczało pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem mTOR (pacjenci wcześniej leczeni byli sunitynibem, pazopanibem lub aksytynibem). Zatem brak jest danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa dla niwolumabu w przypadku pacjentów stosujących inhibitor mTOR w I linii leczenia;
 - kryterium włączenia do badania było „histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokomórkowym), natomiast w zakresie wnioskowanego programu lekowego kryterium włączenia wskazuje na histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym. Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest pewności, że pacjenci włączeni do badania mieli przeważający komponent jasnokomórkowy, a tym samym odpowiadali wnioskowanej populacji docelowej. Podobne wątpliwości budzi wskazany w programie lekowym oczekiwany stan sprawności pacjentów wg skali Karnofsky’ego (określony na poziomie 80-100), który odbiega od stanu sprawności pacjentów zrekrutowanych do badania (tj. o punktacji 70 i mniej);
 - w badaniu CheckMate 025 pacjenci mogli przyjmować leczenie po progresji choroby, co jest niezgodne z założeniami ocenianego programu lekowego, aczkolwiek według publikacji do badania (Motzer 2015) takich pacjentów było 30%, zatem większość pacjentów kończyła udział w badaniu przy wystąpieniu progresji.

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.

Aktualny próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej NWB przeprowadzono względem EWE, przy użyciu analizy kosztu-żyteczności w dożywotnym (25 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty leków (niwolumab oraz ewerolimus), koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji choroby oraz u schyłku życia pacjenta.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NWB w miejsce EWE jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności (ICUR) dla porównania NWB vs EWE wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz 424 956,33zł/QALY bez uwzględnienia RSS, co czyni wnioskowaną technologię nieefektywną kosztowo.

Wartość progowa ceny (względem proggu opłacalności aktualnego na dzień złożenia wniosku wynoszącego 125 955 zł) zbytu netto leku wynosi 1 203,51 zł dla opakowania 40 mg oraz 3 008,77 zł dla opakowania 100 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. Natomiast wartość progowa dla aktualnego proggu opłacalności (130 002 zł) wynosi 3 048,12 zł za opakowanie 100 mg i 1 219,24 zł za opakowanie 40 mg.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości z perspektywy NFZ wskazała, że największy wzrost współczynnika ICUR (do ponad 500 tys. zł w wariancie bez RSS) ma miejsce przy modelowaniu PFS w oparciu o dwie niezależne krzywe dla niwolumabu i ewerolimusu. Największy spadek (do ok. 350 tys. zł) ma miejsce przy przyjęciu stóp dyskontowych na poziomie 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Analiza probabilistyczna wykazała, że w wariancie bez RSS prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu wynosi właściwie 0% (0,2% symulacji znajduje się poniżej proggu opłacalności aktualnego na dzień złożenia wniosku). Wyznaczono przedział ufności dla współczynnika ICUR: 424 956,33 zł/QALY [210 293,20 - 1 139 835,31], który wskazuje na znaczną niepewność uzyskanych wyników, przy czym ICUR jednoznacznie przekracza próg opłacalności, a niepewny jest jedynie zakres tego przekroczenia.

W żadnym z testowanych przypadków wnioskowanie o efektywności kosztowej ocenianej technologii nie uległo zmianie (brak efektywności kosztowej).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W modelu wrażliwości budzi parametryzowanie krzywych, gdyż zastosowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby z badania CheckMate 025 nie spełniają założeń proporcjonalnego hazardu. Również krzywe przeżycia w badaniu CheckMate 025 przecinają się około 2,72 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, po czym rozchodzą się i są równoległe. Rodzi to wątpliwość co do wiarygodności wyznaczonego hazardu względnego dla przeżycia całkowitego, który określony został w oparciu o założenie proporcjonalnego hazardu.
- Przyjęte w analizie ekonomicznej wartości użyteczności stanów zdrowia w ramieniu niwolumabu wydają się być zawyżone, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że przyjęta w analizie podstawowej na podstawie badania CheckMate 025 wartość użyteczności dla stanu zdrowia po progresji choroby jest wyższa (0,851) niż wynikające z literatury wartości użyteczności dla stanu zdrowia bez progresji (0,764 wg publikacji Purmonen 2008 oraz 0,758 wg Thompson Coon 2010). Badanie CheckMate 025 było badaniem niezaślepieniem, co może przekładać się na skłonność pacjentów do przeceniania korzyści ze stosowania nowej interwencji. W badaniu z różną częstotliwością dokonywano też pomiaru użyteczności wśród pacjentów przyjmujących niwolumab i ewerolimus.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Na podstawie badania utrudnione jest wskazanie czy korzyść ze stosowania niwolumabu jest możliwa do uzyskania we wszystkich podgrupach chorych. Istotną statystycznie korzyść z leczenia wykazano jedynie w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej przyjęli 1 linię leczenia, ale już nie wśród chorych którzy otrzymali 2 linie wcześniejszej terapii. Niwolumab nie był też istotnie statystycznie lepszy w grupie chorych o korzystnym rokowaniu, a wśród chorych powyżej 75 roku życia wynik jest nieistotnie statystycznie lepszy dla ewerolimusu. Budzi to wątpliwości, czy wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu zgodnie z wnioskiem odniosą korzyść z leczenia. Model nie rozróżnia pacjentów ze względu na rokowanie czy ilość wcześniejszych terapii.
- Ekstrapolacja danych z badania na dożywotni horyzont czasowy analizy (25-letni) może ograniczać wnioskowanie na temat efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej. Należy wskazać, że badanie CheckMate 025 wykazało, że tylko 15% pacjentów wciąż żyło po przyjmowaniu niwolumabu przez okres 2 lat (nieuwzględnione w analizie badania I fazy CheckMate 003 (n=34) oraz II fazy CheckMate 010 (n=168) wykazały odpowiednio, że 34% pacjentów wciąż żyło po 5 latach przyjmowania niwolumabu, a w drugim badaniu 44% chorych żyło po 3 latach przyjmowania leku). Mediana przeżycia wśród pacjentów przyjmujących niwolumab w badaniu CheckMate 025 wynosiła 25 miesięcy (w przypadku ewerolimusu 19,6 miesięcy), więc trudno uznać za wiarygodne, by więcej niż kilku pacjentów żyło po 5 latach przyjmowania leku.
- Krzywą przeżycia dla ewerolimusu parametryzowano w oparciu o krzywą z badania RECORD-1, porównującego ewerolimus z placebo, zaś dla niwolumabu parametr ten oparto o wyniki badania CheckMate 025. Należy jednak wskazać, że badania te różniły się między sobą m.in. pod względem charakterystyki pacjentów i stosowania przez nich wcześniejszego leczenia (w badaniu RECORD-1 pacjenci stosowani więcej niż 1 linię leczenia).

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. 2015 poz. 345)

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 badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (EWE) 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.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie NWB po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 138, 215, 271 osób w kolejnych latach finansowania.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą [] w I roku, [] w II roku [] w III roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio [], [] i [] w pierwszych 3 latach refundacji.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ze wszystkich przetestowanych zmian parametrów ma wzrost do 100% rozpowszechnienia NWB w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC (o 120%/137% w roku 2017, 63%/69% w roku 2018 oraz 44%/49% w roku 2019 w wariancie bez RSS/z RSS), z kolei największy wpływ na spadek – skrócenie do wartości median PFS z badań klinicznych średniej długości terapii NWB, EWE i AKS (o 44%/47% w roku 2017, 66%/70% w roku 2018 oraz 69%/73% w roku 2019 w wariancie bez RSS/z RSS).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- brak spójności pomiędzy analizą kliniczną, ekonomiczną a analizą wpływu na budżet – ta ostatnia jako komparatory w przypadku pacjentów o korzystnym i pośrednim rokowaniu wg skali MSKCC wymienia nie tylko ewerolimus, ale również aksytynib, a w przypadku pacjentów o niekorzystnym rokowaniu wg tej skali – terapię paliatywną. W związku z powyższym, aksytynib i terapia paliatywna, wykorzystywane do szacowania liczebności populacji docelowej, a w konsekwencji kosztów objęcia refundacją niwolumabu w ramach analizy

wpływu na budżet nie zostały przez wnioskodawcę poddane ocenie klinicznej ani ekonomicznej.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, w szczególności odnoszące się do pomiarów czasu do progresji, mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono testowanie w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w której uwzględniono parametry o najprawdopodobniejszych wartościach m.in. w zakresie rozpowszechnienia NWB w populacji docelowej.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wykonanej na podstawie modelu wnioskodawcy wykazały istotny wzrost wydatków inkrementalnych w porównaniu do analizy podstawowej – ponad 3-krotny w roku 2017, ponad 2-krotny w roku 2018 i około 2-krotny w roku 2019 zarówno w wariancie bez, jak i z RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy jednak zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też konieczna jest taka modyfikacja mechanizmu, która pozwoliłaby na osiągnięcie ICUR co najmniej na poziomie progu opłacalności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- Zapis „udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii opartej na interferonie” jest niejasny i umożliwia dwojaką interpretację, która przekłada się na wybór terapii alternatywnych dla niwolumabu. Konieczne jest zatem doprecyzowanie powyższego kryterium kwalifikacji, tak aby precyzyjnie wskazywał niepowodzenie jakiejś terapii umożliwia włączenie pacjenta do programu lekowego. Wątpliwości budzi rozbieżność w kryteriach kwalifikacji do leczenia sorafenibem, pazopanibem, aksytynibem oraz ewerolimusem a analogicznymi kryteriami dla niwolumabu – te pierwsze wymagają uprzedniego wykonania u pacjenta nefrektomii, a w przypadku niwolumabu nie jest ona wymagana. Potencjalnie problematyczny jest też w przypadku obecnie funkcjonującego programu wymóg wykazania u pacjenta przerzutów narządowych, w czasie gdy w odniesieniu do niwolumabu wymóg taki nie musi być spełniony – w jego kryteriach wymaga się miejscowego nawrotu lub przerzutów odległych, które dodatkowo niekoniecznie muszą być przerzutami narządowymi. Powyższe niezgodności mogą powodować, że populacje docelowe dla obecnie refundowanych terapii w ramach programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” i dla niwolumabu mogą być niejednolite pod względem klinicznym i liczebnościowym, a także różnicować dostępność terapii.
- Do leczenia w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego do II linii leczenia można kwalifikować tylko pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, w odniesieniu do niwolumabu brak wzmianki o tej skali, wobec czego do proponowanego dla tego leku programu mogą kwalifikować się pacjenci bez względu na powyższe rokowanie. W przypadku objęcia go refundacją będzie to zatem jedyna terapia z grupy innowacyjnych dedykowana pacjentom z niekorzystnym rokowaniem leczonym w drugiej linii.
- Należy mieć także na uwadze rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a badaniem włączonym do analizy klinicznej, które zostały opisane w ramach ograniczeń analizy 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 w ocenianych wskazaniach.

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 wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być w wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab w ramach grupy limitowej 1082.0.

Oszczędności w 3 letnim horyzoncie oszacowano łącznie na 121,6 mln zł przy dodatkowym obciążeniu budżetowym związanym z finansowaniem NWB w docelowej populacji chorych w kolejnych 3 latach analizy równym 144,9 mln zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne (National Comprehensive Cancer Network 2016, European Society of Medical Oncology 2016, European Society for Medical Oncology) wskazujące postępowanie w leczeniu zaawansowanego raka nerki.

Wyszukane wytyczne wskazują, że leczenie systemowe u pacjentów chorych na zaawansowanego/przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki opiera się na terapii cytokinowej (IFN- α i IL-2) oraz leczeniu z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie: inhibitorach receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI, obejmujących sunitynib, pazopanib, sorafenib, aksytynib, kabozantynib), inhibitorach kinazy serynowo-treoninowej (mTOR temsyrolimus, ewerolimus), przeciwciałach monoklonalnych anty-VEGF (bewacyzumab) oraz przeciwciałach monoklonalnych z klasy immunoglobulin (niwolumab).

W ramach I linii leczenia wytyczne są zgodne co do silnej rekomendacji dla stosowania sunitynibu i pazopanibu oraz także bewacyzumab + IFN. Wśród interwencji I linii terapii wymieniono również IL-2, sorafenib, aksytynib, przy czym są to interwencje przeważnie opcjonalne, często o niższym poziomie rekomendacji lub jakości dowodów, również stosowane jako terapia standardowa, ale u wybranych grup pacjentów. Należy podkreślić, że dla grupy pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg MSKCC wytyczne jednoznacznie rekomendują temsyrolimus.

W ramach II linii leczenia wytyczne amerykańskie NCCN z 2016 r. rekomendują kabozantynib, niwolumab (jako preferowane interwencje) oraz aksytynib i lenwatynib + ewerolimus niezależnie od przyjmowanej wcześniej terapii jako leczenie II linii. Alternatywnie (rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu) pacjenci przyjmować mogą także: ewerolimus, pazopanib, sorafenib, sunitynib, bewacyzumab, IL-2 lub temsyrolimus.

Wytyczne europejskie ESMO z 2016 r. dotyczące poszczególnych interwencji zależne są natomiast od rodzaju terapii otrzymanej w ramach pierwszej linii leczenia, tj. terapii TKI lub cytokinowej. W przypadku uprzedniej terapii TKI rekomendowane jest jako leczenie standardowe II-linii: niwolumab i kabozantynib, a za alternatywę zostały uznane: aksytynib, ewerolimus, sorafenib. Natomiast dla pacjentów po leczeniu terapią cytokinową wytyczne zalecają jako stosowanie aksytynibu, sorafenibu, pazopanibu lub jako opcja alternatywna – sunitynib. Z kolei najnowsze zalecenia wydane przez EAU w 2016 roku, w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii opartej na VEGF rekomendują w pierwszej kolejności niwolumab.

Odnaleziono 1 pozytywną z ograniczeniami rekomendację refundacyjną (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Komisja The pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) Expert Review

Committee rekomenduje finansowanie niwolumabu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej (do akceptowalnego poziomu). Pozostałe Agencje (National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group, National Centre for Pharmacoeconomics Ireland, Haute Autorité de Santé) są aktualnie w trakcie oceny leków Opdivo.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 1 kraju (Holandia) stosowane są instrumenty podziału ryzyka (RSS dotyczy obydwu dawek wnioskowanej technologii).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.09.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.374.2016.6.ISU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, 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 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”; 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”
3. Raport nr OT.4351.30.2016 „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Data ukończenia: 10 listopada 2016 r.