



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 325/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku

w sprawie wpływu zamiany dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (niwolumab) na zmianę opinii Rady Przejrzystości nt. zasadności objęcia refundacją ww. leków w dotychczasowych postępowaniach refundacyjnych

*Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje wcześniejsze stanowiska dotyczące refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (niwolumab) w opiniowanych wskazaniach, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu efektywności kosztowej lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekty zdrowotne.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Dawkowanie niwolumbu zostało zmienione decyzją EMA z 23 kwietnia 2018 r. z wcześniej zarejestrowanej dawki 3 mg/kg m.c. podawane co 2 tygodnie (Q2W) na następujące schematy: 240 mg podawane co 2 tygodnie (Q2W) we wskazaniach czerniak (monoterapia), rak nerkowokomórkowy (RCC), niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL), płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (SCCHN) oraz rak urotelialny (UC), lub 480 mg podawane co 4 tygodnie (Q4W) we wskazaniach czerniak (monoterapia) oraz rak nerkowokomórkowy (RCC). Dawkowanie niwolumabu zależne od masy ciała obowiązuje nadal w leczeniu skojarzonym (z ipilimumabem) i uzupełniającym czerniaka.*

*Zmiana dawkowania leku Keytruda (decyzja EMA z 2 sierpnia 2018 r.) z 2 mg/kg m.c. podawane co 3 tygodnie (Q3W) na 200 mg Q3W dotyczy wskazań: czerniak oraz leczenie 2-go rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP). Kolejne wskazania leku, tj. leczenie 1-go rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc, klasyczny chłoniak Hodgkina oraz rak urotelialny, zostały od razu zarejestrowane do stosowania w nowej (niezależnej od masy ciała) dawce.*

##### Dowody naukowe

*Badania dotyczące leków Opdivo (Zhao 2017, Long 2018) i Keytruda (Freshwater 2017) wskazują, że nowe schematy dawkowania zatwierdzone*



przez EMA charakteryzują się skutecznością i bezpieczeństwem na poziomie porównywalnym z poprzednio zarejestrowanym dawkowaniem (zależnym od masy ciała). Na tej podstawie należy przyjąć, że fakt zmiany dawkowania nie wpływa na wnioskowanie z analiz klinicznych ocenianych do tej pory w AOTMiT. Dodać należy, że do zalet nowych schematów dawkowania omówionych w powyższych badaniach zalicza się zwiększony komfort podawania leku, zmniejszenie liczby błędów personelu medycznego wynikających z obliczania dawki, skrócenie czasu przygotowania leku oraz czasu oczekiwania pacjentów, zmniejszenie częstotliwości wizyt (dawka 480 mg Q4W), a także eliminacja strat związanych z brakiem możliwości wykorzystania fiolek preparatu w całości.

#### Problem ekonomiczny

Zmiana dawkowania wpływa na wyniki ocenianych analiz ekonomicznych i analiz wpływu na budżet, ponieważ nowe dawki niwolumabu jak i pembrolizumabu odpowiadają średniej masie pacjenta na poziomie odpowiednio 80 kg dla Opdivo oraz 100 kg dla Keytrudy przy uwzględnieniu starego dawkowania. Taka masa ciała jest wyższa niż przyjmowano w ocenianych dotychczas modelach, co przekłada się na większe koszty ocenianych leków.

Główne wnioski płynące z porównania wyników analiz ekonomicznych przy założeniu nowego dawkowania wskazują, że w większości ocenianych do tej pory analiz (za wyjątkiem AWA Opdivo\_Yervoy 2017 w leczeniu czerniaka) nastąpił wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego (średnio o 12,6% w przypadku leku Opdivo i 55,5% w przypadku leku Keytruda). W większości przypadków oryginalne wartości ICUR były większe niż próg opłacalności, zatem zmiana parametrów modelu w zakresie dawkowania w większości przypadków nie zmieniła wnioskowania o efektywności kosztowej. Wnioski powyższe są zbieżne z wynikami analizy Goldstein 2017, w której wykazano, że roczny koszt stosowania pembrolizumabu w stałej dawce w niedrobnokomórkowym raku płuca wynosi o 24% więcej niż roczny koszt stosowania pembrolizumabu w dawce zależnej od masy ciała.

Rada podtrzymuje swoje stanowisko zawarte w większości pozytywnych opinii dotyczących stosowania leków Opdivo i Keytruda, że należy dążyć do obniżenia ceny leku do poziomu efektywności kosztowej lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekty zdrowotne.

Warto przypomnieć, że 30 lipca 2018 roku Rada Przejrzystości (Opinia nr 198/2018) uznała za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” obejmujących m.in. umożliwienie zawieszenia terapii niwolumabem lub pembrolizumabem po 6 miesiącach leczenia u pacjentów, którzy uzyskali korzyść kliniczną i u których

*nie stwierdzono progresji choroby, z możliwością powrotu do terapii po jej wystąpieniu. Wynikały z nich znaczne oszczędności dla płatnika publicznego, które pozwoliłyby częściowo zrekompensować wzrost wydatków inkrementalnych związanych ze zmianą dawkowania. Stanowisko to było poparte dowodami naukowymi, obliczeniami dokonanyymi przez analityków Agencji oraz pozytywnie zaopiniowane przez Prezesa Agencji, jednak nie zostało dotychczas uwzględnione w Obwieszczeniu MZ.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.663.2018.PB z dnia 01.10.2018 r.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.19.2018 „Opracowanie dotyczące oceny wpływu wprowadzenia zmian w dotychczasowym dawkowaniu leków Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (niwolumab) na wnioskowanie z analiz HTA dla tych leków”. Data ukończenia: 15 listopada 2018 r.