

Rekomendacja nr 41/2019

z dnia 28 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych lub też zabezpieczającego budżet płatnika.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie niwolumabu z obserwacją we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator jakim był ipilimumab. Porównanie pośrednie wykazało różnice istotne statystycznie na korzyść niwolumabu względem placebo w zakresie: przeżycia bez nawrotu choroby, przeżycia bez przerzutów odległych.

Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia jakimi charakteryzowały się powyższe wyniki. Między innymi ograniczeniem porównania pośredniego był brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia wolnego od nawrotu choroby w badaniu CheckMate 238, brak porównawczych danych dla OS, bezpieczeństwa czy wyników raportowanych przez pacjentów. Dodatkowo zauważono heterogeniczność populacji w analizowanych badaniach, oraz różnice w zakresie m. in. definicji punktów końcowych, stopnia zaawansowania choroby, odsetka chorych ≥ 65 r.ż., częstości przerzutów mikroskopowych w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania, czasu przyjmowania terapii ipilimumabu (1 rok w badaniu CheckMate 238, 3 lata w badaniu EORTC 18071).

Zgodnie z analizą ekonomiczną Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [REDACTED]

Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki te zostały oparte o porównanie pośrednie przytoczone w ramach analizy klinicznej. W związku z tym ograniczenia, które mu towarzyszą mają również znaczenie dla wyników analizy ekonomicznej.

Wyniki probabilistycznej oraz deterministycznej analizy wrażliwości sugerują [REDACTED], co wynika z braku danych klinicznych wysokiej jakości - analiza na podstawie porównania pośredniego, brak danych długookresowych, bazowanie na danych wykorzystanych do szacowania przeżycia całkowitego z kilku niezależnych źródeł.

Zgodnie z zebranymi wytycznymi po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej). Wytyczne jako jedną z możliwych opcji wymieniają niwolumab.

Wszystkie rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnosiły się do finansowania leczenia adjuwantowego niwolumabem czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Podobnie jak Rada Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, że w przyszłości wszystkie leki w tym wskazaniu powinny być stosowane w ramach wspólnego programu lekowego.

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe), w ramach istniejącej grupy limitowej: 1144.0 – Nivolumab.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. 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 makroprzerzutami (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Najczęstszymi

mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych).

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1 200 - mężczyźni, 1 400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o około 10% i 8% rocznie.

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowi. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego obecnie w Polsce nie ma standardowych metod systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego. Najnowsze wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji zalecają stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu, terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600, bądź wyłącznie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi wybór pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją powinien zależeć od ryzyka nawrotu choroby i ryzyka toksyczności leczenia.

Jedynym preparatem refundowanym w Polsce, zarejestrowanym do stosowania jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu choroby jest produkt leczniczy IntronA zawierający interferon-alfa-2b. Produkt IntronA refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii. Zalecenie stosowania interferonu-alfa-2b w terapii adjuwantowej czerniaka zostało usunięte z wytycznych NCCN z 2019 r. Natomiast w wytycznych z lat 2015 - 2017 zalecano stosowanie interferonu-alfa-2b zaznaczając, że ze względu na niejasny wpływ na przeżycie całkowite oraz toksyczność zastosowanie terapii powinno być zindywidualizowane.

Za główny komparator dla terapii adjuwantowej niwolumabem należy uznać obserwację (brak leczenia adjuwantowego). Komparator ten został uwzględniony przez wnioskodawcę w przedłożonych analizach. Jednakże ze względu na toczący się równoległy proces refundacyjny terapii skojarzonej Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (trametynib) i pozytywną opinię Prezesa Agencji odnośnie refundacji Keytruda (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), we wskazaniu obejmującym wnioskowane, powyższe leki powinny zostać uznane za komparatory dodatkowe. Jednakże wnioskodawca nie przychylił się do prośby Agencji i nie uwzględnił terapii skojarzonej (dabrafenib+trametynib) oraz pembrolizumabu jako komparatorów dodatkowych w analizach.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab (NIWO) 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 wskazane w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.
- monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.
- skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.
- monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.
- monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania.

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 wnioskodawcy włączyono:

- 1 opracowanie wtórne – National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. W dokumencie tym przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III lub IV w populacji dorosłych chorych.
- 1 randomizowane badanie z grupą kontrolną (RCT – ang. *randomized clinical trial*). Badanie to bezpośrednio porównywało efektywność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu adjuwantowym czerniaka (CheckMate 238), w tym 3 publikacje:
 - Weber 2017;

- Weber J 2018;
- European Medicines Agency, Opdivo Variation assessment report,

Minimalny czas obserwacji w publikacji wynosił 18 mies., a mediana okresu obserwacji 19,5 mies. Okres obserwacji w abstrakcie wynosił min. 24 mies. W badaniu wzięło udział 453 pacjentów;

Nie odnaleziono badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie niwolumabu z placebo we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca zakwalifikował randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ipilimumabu z placebo w leczeniu adiuwantowym czerniaka (EORTC 18071), w tym 3 publikacje:

- Eggermont 2015;
- Eggermont 2016
- Coens 2017.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,7 roku. Do badania włączono 951 pacjentów.

Ryzyko błędu systematycznego ocenione wg zaleceń Cochrane było niskie dla większości domen w obu włączonych badaniach. W przypadku zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko dla obu badań było nieznanne. W przypadku badania CheckMate 238 ryzyko dla selektywnej prezentacji wyników zostało uznane za wysokie.

Jakość opracowania NICE 2018 została oceniona wg skali AMSTAR 2 jako wysoka.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans.

W ramach wymienionych badań oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence free survival*, RFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*, DMFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- jakość życia.

Skuteczność

Porównanie pośrednie wykazało różnice istotne statystycznie na korzyść NIWO w porównaniu z PLC w zakresie:

- przeżycia bez nawrotu choroby (RFS):
 - prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w całym okresie obserwacji było niższe o 50% - HR=0,50 (95%CI: 0,39; 0,58);
 - szansa przeżycia bez nawrotu po 12 miesiącach była ponad dwukrotnie wyższa - OR=2,16 (95%CI: 1,48; 3,18), RD=0,18 (95% CI: 0,09; 0,26);
 - szansa przeżycia bez nawrotu po 24 miesiącach była ponad dwukrotnie wyższa - OR=2,29 (95%CI: 1,58; 3,32), RD=0,21 (95% CI: 0,12; 0,30);
- prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych w całym okresie obserwacji było niższe o 42% - HR=0,58 (95%CI: 0,45; 0,73).

Jakość życia w badaniu CheckMate 238 oceniono jedynie dla daty odcięcia 15 maja 2017 r (Weber 2017). Końcowe wyniki oceny jakości życia zarówno w grupie niwolumabu, jak i w grupie ipilimumabu, nie różniły się znacząco od wyników początkowych. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian dla oceny jakości życia przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 global health status (minimalna istotna klinicznie różnica 10 pkt), EQ-5D utility index (minimalna istotna klinicznie różnica 0,08 pkt) oraz EQ-5D visual analogue scale (minimalna istotna klinicznie różnica 7 pkt).

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w porównaniu z PLC w zakresie:

- prawie czterokrotnie wyższej szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie – OR=3,77 (95% CI: 1,10; 12,96), a RD=0,06 (95% CI: 0,03; 0,09);
- prawie czterokrotnie wyższej szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia – OR=3,75 (95% CI: 1,10; 12,96), a RD=0,16 (95% CI: 0,09; 0,23);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, na istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad ipilimumabem w zakresie: zdarzeń niepożądanych łącznie (stopnia 3-4), poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie zarówno każdego stopnia, jak i stopnia 3-4, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia zarówno każdego stopnia, jak i stopnia 3-4. W przypadku zdarzeń niepożądanych łącznie każdego stopnia oraz zgonów z powodu toksyczności (obserwowano 2 zgony z powodu toksyczności w grupie ipilimumabu (0,4%) oraz brak zgonów związanych z leczeniem w grupie niwolumabu) nie obserwowano znamienych statystycznie różnic.

Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem każdego stopnia w grupie niwolumabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie ipilimumabu odsetki chorych z niedoczynnością tarczycy, nadczynnością tarczycy oraz zaburzeniami funkcji tarczycy. Stosowanie ipilimumabu związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem biegunki, świądu, wysypki, nudności, bólu głowy, bólu brzucha, podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższonego stężenia aminotransferazy asparaginowej, wysypki grudkowej, zapalenia przysadki, gorączki, zapalenia jelita grubego, zaburzeń funkcji przysadki, zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby. Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia występowały ze zbliżoną częstością w grupach niwolumabu i ipilimumabu.

Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w większości przypadków była zbliżona w grupach niwolumabu i ipilimumabu. Wyjątek stanowiły zaburzenia skóry, dla których mediana czasu do ustąpienia zdarzenia była dłuższa u chorych leczonych niwolumabem (zarówno dla zdarzeń łącznie, jak i dla zdarzeń stopnia 3-5). W przypadku czasu do pojawienia się zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, w tym zaburzeń skóry, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń wątroby, mediana była dłuższa w grupie niwolumabu niż w grupie ipilimumabu.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badań CheckMate 238 i EORTC 18071. Zastosowano następujące metody przeprowadzenia porównania pośredniego: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania współczynników hazardu metodą Buchera oraz zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Modele parametryczne (ekspotencjalny, gamma, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz Weibulla) dopasowano do danych zbiorczych. Wyniki porównania pośredniego na podstawie danych

indywidualnych pacjentów z obydwu badań włączonych do analizy zostały opisane i wykorzystane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Wyniki poszczególnych porównań są ze sobą zbieżne i jednocześnie nie odbiegają od wyników analizy przeprowadzonej metodą Buchera przedstawionej w niniejszej analizie klinicznej.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionego porównania pośredniego jest heterogeniczność populacji w analizowanych badaniach, oraz różnice w zakresie m. in. definicji RFS, stopnia zaawansowania choroby, odsetka chorych ≥ 65 r.ż., częstości przerzutów mikroskopowych w węzłach chłonnych u chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania, czasu przyjmowania terapii ipilimumabu (1 rok w badaniu CheckMate 238, 3 lata w badaniu EORTC 18071).

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W badaniu CheckMate 238 analiza OS jest z wysokim prawdopodobieństwem zakłócona, ponieważ pacjenci, którzy mieli progresję mogli rozpocząć kolejną terapię przeciwnowotworową. Ponadto pacjenci losowo przypisani do grupy niwolumabu mogli przejść do ramienia ipilimumabu (cross-over). Na przykład, w punkcie odcięcia danych czerwiec 2017 r. 20% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 30% pacjentów w ramieniu ipilimumabu miało dodatkowe terapie systemowe.
- W badaniu CheckMate 238 przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i może nie mieć wystarczającej mocy do wykazania efektu.
- W badaniu CheckMate 238 w 49. tygodniu dane dla HRQoL (*health-related quality of life*) były niedostępne dla znacznej części uczestników badania w obu grupach terapeutycznych (ok. 62% pacjentów w ramieniu niwolumabu i 28% pacjentów w grupie ipilimumabu było analizowanych w zakresie HRQoL, a odpowiednio 53% i 23% wypełniło kwestionariusz. Jakość życia u pacjentów, którzy nie wypełnili kwestionariusza, była nieznana. Co więcej, z wyjątkiem globalnej jakości życia w EORTC QLQ-C30, nie było przedstawionych żadnych danych w zakresie podskal funkcjonalnych lub objawowych tego kwestionariusza, związku z powyższym niemożliwa była ocena zmian w obrębie tych podskal.
- W badaniu CheckMate 238 brak jest danych dla OS w analizie częściowej (interim) po 18 miesiącach okresu follow-up.
- Niemożliwa była ocena statusu BRAF i PD-L1 w przypadku badania EORTC 18071, jako że informacja na temat statusu BRAF była zbierana tylko retrospektywnie w związku z czym nie była dobrze raportowana, a status PD-L1 nie był określony w czasie badania EORTC 18071 (NICE 2018).
- W badaniu CheckMate 238 wielokrotne porównania nie były dopasowane w obrębie analiz w podgrupach
- Ograniczeniem porównania pośredniego jest brak dojrzałości danych RFS w badaniu CheckMate 238, brak porównawczych danych dla OS, brak możliwości przeprowadzenia pełnej analizy w zakresie bezpieczeństwa czy jakości życia.
- Oszacowanie korzyści ze stosowania niwolumabu w zakresie OS oparto na predykcyjnym dostosowaniu z wykorzystaniem surogatu RFS, co ma swoje ograniczenia. Badania, które oceniały związek RFS z OS były prowadzone przed stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jako standardowej terapii zaawansowanego czerniaka po nawrocie, stąd też HR dla OS w porównaniu z rutynową obserwacją może być pesymistyczny (SMC 2018).
- Ograniczenia porównania pośredniego uwzględniają różnice między dwoma badaniami w definicji RFS w zakresie czasu trwania i etapów choroby.

- Brak jest bezpośredniego porównania niwolumabu z innym aktywnym leczeniem, np. pembrolizumabem, inhibitorami BRAF + inhibitorami MEK.
- W badaniu CheckMate 238 ipilimumab podawano do 1 roku, natomiast w badaniu EORTC 18071 do 3 lat. Spodziewany jest jednak ograniczony wpływ tej różnicy, jako że dane wskazują na podobne wyniki w zakresie RFS dla pacjentów z czerniakiem w stopniu IIIB/IIIC między badaniami.
- W badaniach CheckMate 238 i EORTC 18071 definicja zdarzeń niepożądanych różni się – główna różnica związana jest z oknem bezpieczeństwa po ostatniej dawce leczenia (30 dni w przypadku badania CheckMate 238 i 70 dni w przypadku badania EORTC 18071). Dodatkowo, w próbie klinicznej EORTC 18071 pacjenci otrzymywali leczenie dłużej niż w badaniu CheckMate 238 i dlatego byli obserwowani dłużej w okresie follow-up, zwiększając tym samym szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co wpłynęłoby na wynik porównania.
- Nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem z pembrolizumabem oraz terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib

Koruth 2019

W abstrakcie konferencyjnym Koruth 2019 przedstawiono wyniki porównania skojarzenia dabrafenibu i trametynibu z innymi interwencjami, w tym niwolumabem i pembrolizumabem w terapii adjuwantowej czerniaka skóry o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała zbliżone wyniki pod względem poprawy RFS (przeżycie bez nawrotów choroby) i DMFS (przeżycie wolne od odległych przerzutów) dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z niwolumabem oraz pod względem poprawy RFS dla porównania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem z pembrolizumabem (brak danych dla DMFS). Podobne wyniki dla porównania RFS uzyskano również w podgrupie chorych z mutacją BRAF. Brak danych dotyczących OS (przeżycia całkowitego) z badań niwolumabu i pembrolizumabu uniemożliwił porównanie terapii w zakresie tego punktu końcowego.

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem wiązała się ze statystycznie istotnie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (DAEs, ang. *discontinuations due to adverse events*) w porównaniu z niwolumabem oraz podobną częstością w porównaniu z pembrolizumabem. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występowały statystycznie istotnie częściej podczas terapii dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *serious adverse events*) występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z terapią niwolumabem.

Toor 2019

W abstrakcie Toor 2019 przedstawiono wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i innych interwencji stosowanych w terapii adjuwantowej czerniaka bez przerzutów, w tym skojarzenia dabrafenibu i trametynibu. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (przy założeniu stałej wartości HR) wykazała brak statystycznie istotnej różnicy pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby dla porównania niwolumabu z pembrolizumabem (HR=0,88; 95% przedział wiarygodności [CrI, ang. *credible interval*] 0,62;1,24) oraz dla porównania niwolumabu z dabrafenibem i trametynibem (HR=1,07; 95%CrI: 0,77; 1,48). Wyniki analizy przy założeniu zmiennej w czasie wartości HR dały odmienne wyniki, niż przy założeniu stałej wartości HR:

- w porównaniu z dabrafenibem i trametynibem, terapia niwolumabem skutkowała istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby w dłuższym okresie obserwacji;
 - HR=5,25 (95%CrI: 2,82, 10,46) po 3 miesiącach terapii,
 - HR=0,26 (95%CrI: 0,12; 0,56) po 30 miesiącach terapii;

- w porównaniu z pembrolizumabem, terapia niwolumabem wiązała się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka nawrotu choroby po 1 miesiącu terapii (HR=0,31; 95%CrI: 0,10; 0,93), a wyniki po tym okresie były porównywalne.

Niwolumab wykazał korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pembrolizumabem oraz dabrafenibem i trametynibem, nie wskazano jednak szczegółowych wyników. Zgodnie z podanymi informacjami porównanie w zakresie bezpieczeństwa dotyczyło występowania zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia oraz zaprzestania leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz przedstawiono następującą propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS):



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 139 953 zł (3 x 46 651 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. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w dożywotnim (60 lat) horyzoncie czasowym. Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków: uzupełniające stosowanie niwolumabu i kolejnych linii po nawrocie,
- koszty podania, monitorowania w ramach chemioterapii i programów lekowych,
- koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii,

- koszty monitorowania choroby związanego z rutynową opieką,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z [redacted]
[redacted] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [redacted]
[redacted]

Uwzględniając powyższy ICUR ceny progowe wynoszą:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [redacted] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [redacted] – cena hurtowa brutto).

Zgodnie z analizą wrażliwości [redacted]
[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu względem obserwacji wynosi [redacted]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem (placebo), a także z innym aktywnym leczeniem, np. pembrolizumabem, inhibitorami BRAF + inhibitorami MEK (dabrafenib z trametynibem), na co również zwrócono uwagę w dokumencie CADTH 2019. W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, którego wyniki ze względu na liczne ograniczenia należy interpretować z ostrożnością.

Wyniki probabilistycznej oraz deterministycznej analizy wrażliwości sugerują [redacted]
[redacted], co wynika z braku danych klinicznych wysokiej jakości - analiza na podstawie porównania pośredniego, brak danych długookresowych, bazowanie na danych wykorzystanych do szacowania OS z kilku niezależnych źródeł – co ogranicza wiarygodność wnioskowania. Zdaniem Agencji oszacowania na podstawie przedstawionego modelu są wysoce obciążone prawdopodobieństwem błędu, a co za tym idzie ich wiarygodność jest niska, podobne stanowisko wyrazili eksperci ERG (ang. Evidence Review Group) w opracowaniu NICE 2018.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że w ramach analizy podstawowej wykorzystano dane dotyczące długoterminowego przeżycia pochodzące z badania porównującego interferon z obserwacją – badanie E1697 (Agarwala 2017).

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Krzywe OS uzyskano w wyniku przeprowadzonego modelowania – w badaniu CheckMate 238 brak jest danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów. Oszacowanie wartości OS

wymaga przyjęcia szeregu założeń i uwzględnia szereg niezależnych źródeł danych co w znacznym stopniu wpływa na wiarygodność oszacowań.

- Dane dotyczące RFS z badania CheckMate 238 zostały zebrane w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla obu ramion. Przedstawiono dodatkowe dane dla RFS jedynie dla pierwszego 12-tygodniowego okresu (84 dni), który był wybranym okresem dopasowania danych. Warto zwrócić uwagę na krótki okres pozyskiwania danych wykorzystanych do dopasowania danych dotyczących RFS (12 tygodni – poniżej 3 miesięcy), szczególnie przy wartości mediany RFS dla niwolumabu, wynoszącej 30,8 miesiąca, mediana RFS dla ipilimumabu wynosiła 24,1 miesiąca (przy czym wartości te oszacowano na podstawie niedojrzałych danych – 37,7% zdarzeń w grupie niwolumabu i 48,8% w grupie ipilimumabu).
- Dodatkowa niepewność związana jest ze stosowaniem kolejnych linii leczenia w poszczególnych ramionach modelu. Kolejne terapie mają wpływ na generowane efekty zdrowotne oraz koszty, więc wpływają bezpośrednio na uzyskane wyniki. Założenia te nie były testowane w ramach analizy wrażliwości, zatem trudno jednoznacznie odnieść się do ich potencjalnego wpływu na wyniki analizy, tym nie mniej jednak niepewność związana z tym aspektem wpływa na ograniczenie wiarygodności wnioskowania z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.
- W analizie klinicznej brak jest danych na temat skuteczności niwolumabu vs placebo w terapii adjuwantowej czerniaka w zakresie OS i jakości życia.
- Konieczność wykorzystania danych długookresowych z badania dotyczącego interferonu – badanie E1697 (Agarwala 2017).
- Część założeń (dane kosztowe) oparto na ankiecie wśród ekspertów klinicznych, a brak szczegółowych wyników ankiety uniemożliwił weryfikację tych danych.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne, w ramach których uwzględniono najbardziej aktualne koszty leków uwzględnionych w niniejszej analizie (na podstawie danych DGL za styczeń 2019 r.).

Zgodnie z oszacowaniem stosowanie niwolumabu w miejsce obserwacji wiąże się z [REDAKTOWANE]

Uwzględniając obliczenia Agencji, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto niwolumabu ustalić na poziomie:

- Opdivo (niwolumab), opakowanie 40 mg – [REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto),
- Opdivo (niwolumab), opakowanie 100 mg – [REDAKTOWANE] – cena hurtowa brutto).

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu względem obserwacji wynosi [REDAKTOWANE]

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 2019 r., poz. 784 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 rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ brak jest refundowanego komparatora stosowanego w ramach terapii adjuwantowej.

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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja pacjentów stosujących wnioskowaną interwencje wynosiłaby:

- [redacted] pacjentów w 1 roku;
- [redacted] pacjentów w 2 roku;

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków: uzupełniające stosowanie niwolumabu i kolejnych linii po nawrocie,
- koszty podania, monitorowania w ramach chemioterapii i programów lekowych,
- koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii,
- koszty monitorowania choroby związanego z rutynową opieką,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Ze względu na ograniczone dane NFZ dotyczące pacjentów z czerniakiem (np. brak wyszczególnienia na pacjentów resekcyjnych) trudno jednoznacznie wnioskować odnośnie spójności danych. Jednakże ogólnie dane (dotyczące pacjentów z czerniakiem) NFZ i wnioskodawcy (na podstawie KRN) dotyczące populacji pacjentów z czerniakiem nie są spójne. W danych KRN przedstawionych przez wnioskodawcę w roku 2015 odnotowano 3 597 przypadków czerniaka złośliwego skóry, natomiast NFZ w 2015 r. zarejestrował 7 349 pacjentów nowozdiagnozowanych.
- Ze względu na brak danych wyższej jakości wnioskodawca oszacował przejmowanie rynku przez niwolumab i zużycie zasobów na podstawie opinii 5 ekspertów, którzy wzięli udział w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę;

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na niespójność danych NFZ DGL z lipca 2018 r., na których bazował wnioskodawca Agencja przedstawiła własne obliczenia kosztów poszczególnych substancji w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej.

Na podstawie obliczeń Agencji (uwzględnienie aktualnych cen leków, na podstawie danych DGL ze stycznia 2019 r.) można stwierdzić, że refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na ograniczenia towarzyszące analizie klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet oraz znaczne obciążenie budżetu płatnika związane z finansowaniem wnioskowanej interwencji zasadne wydaje się zaproponowanie dodatkowych instrumentów dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Podobnie jak Rada Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, że w przyszłości wszystkie leki w tym wskazaniu powinny być stosowane w ramach wspólnego programu lekowego.

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.

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z objęcia refundacją odpowiedników dla obecnie stosowanych substancji: adalimumabu (Humira - grupa limitowa 1050.1), paliwizumabu (Synagis - grupa limitowa 1073.0) oraz rytuksymabu (MabThera - grupa limitowa 1035.0).

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego () związane z finansowaniem niwolumabu wyniosą w perspektywie analizy oszacowane oszczędności dla NFZ wynoszą

około 189,4 mln PLN. Wygenerowane oszczędności

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- Stanowisko ekspertów - Rutkowski 2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v2.2019 ;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 – Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem i zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami, po resekcji.
- NICE 2018a – Rekomendacje dotyczą stosowania dabrafenibu razem z trametynibem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z mutacją BRAF V600.
- NICE 2018b – Rekomendacje dotyczą stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z wysokim ryzykiem nawrotów
- NICE 2015 – Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017;
- European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2016; –Konsensus ekspertów;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015.

Zgodnie z zebranymi wytycznymi po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi amerykańskimi NCCN i specyficznymi dla leków wytycznymi brytyjskimi NICE z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym stosowane mogą być:

- niwolumab,
- pembrolizumab,
- dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600,
- obserwacja (zgodnie z NCCN 2019).

W wytycznych NCCN 2019 podkreślono, że przy wyborze pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją należy wziąć pod uwagę ryzyko nawrotu choroby i ryzyko toksyczności leczenia. Ponadto z wytycznych NCCN z 2019 roku, względem wytycznych z 2018 roku, usunięto zapis dotyczący pacjentów z czerniakiem stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, który dotyczył możliwości stosowania w leczeniu adjuwantowym wysokich dawek ipilimumabu w przypadku pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm oraz możliwości stosowania interferonu alfa. Ipilimumab nie jest obecnie zarejestrowany w adjuwantowym leczeniu pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w Europie. Natomiast produkt interferon-alfa-2b (produkt leczniczy IntronA) jest zarejestrowany w Europie jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

W stanowisku polskich ekspertów z 2017 roku (Rutkowski 2017) wskazano, że nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.

Wytyczne z lat 2015-2017 (w tym stanowisko polskich ekspertów z 2017 r.) w ramach terapii adjuwantowej zalecały przede wszystkim stosowanie interferonu alfa oraz radioterapii u niektórych pacjentów. Podkreślano jednak brak wpływu tych terapii na przeżycie całkowite oraz wysokie ryzyko znaczących działań niepożądanych. W wytycznych tych (poza najstarszymi zidentyfikowanymi wytycznymi European Society for Medical Oncology z 2015 r.) ponadto zwrócono uwagę na trwające wtedy procesy rejestracyjne i badania kliniczne dla niwolumabu, pembrolizumabu oraz dabrafenibu/trametynybu (u pacjentów z mutacją BRAF V600) w leczeniu adjuwantowym III stadium czerniaka po resekcji.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2018;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019;
- NICE 2019.

Wszystkie rekomendacje pozytywnie odnosiły się do leczenia adjuwantowego niwolumabem czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Należy podkreślić, że dokument HAS 2018 nie jest stricte rekomendacją refundacyjną, tylko decyzją tymczasową.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniania technologia jest aktualnie finansowana w 9 krajach UE i EFTA (we wszystkich, w których jest dostępny): Danii, Finlandii, Holandii, Irlandii, Niemczech, Szwecji. W tym w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. W 3 krajach stosowane są instrumenty dzielenia ryzyka, w: Belgii, Holandii, Irlandii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4269.2018.PB PLR.4600.4270.2018.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, EAN: 5909991220501, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe, 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2019 z dnia 27 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2019 z dnia 27 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” - leczenie adjuwantowe

2. Raport nr OT.4331.8.2019. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” – leczenie adjuwantowe. Analiza weryfikacyjna