

Rekomendacja nr 52/2021

z dnia 11 maja 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na wynikach porównania bezpośredniego nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią (NIWO + IPI + CTH) vs stosowane obecnie schematy chemioterapii (CTH) na podstawie randomizowanego badania CheckMate-9LA oraz porównania pośredniego z pembrolizumabem stosowanym łącznie z chemioterapią (PEMBR + CHT) również na podstawie randomizowanych badań (KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407).

Wykazano przewagę wnioskowanej terapii nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią w porównaniu z chemioterapią m.in. w zakresie przeżycia całkowitego leczonych pacjentów, przeżycia wolnego od progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby. Niemniej wzięto jednocześnie pod uwagę, iż badanie CheckMate-9LA charakteryzuje się brakiem

zaślepienia i jest aktualnie prowadzone, a dostępne dane nie przedstawiają ostatecznych wyników.

Ponadto, analizowana technologia wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia części zdarzeń niepożądanych, np. [redacted]; zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem 3-4. stopnia, [redacted]. Prowadzi to do zwiększenia ryzyka zaprzestania stosowania wnioskowanej terapii. Jednakże wiąże się również z mniejszą częstotliwością występowania, m.in. nudności 1–2. stopnia, [redacted] neutropenii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia oraz trombocytopenii 1–2. stopnia oraz trombocytopenii 1–2. stopnia.

W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na dostępność innych refundowanych opcji leczenia, m.in.: przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab (przy ekspresji PD-L1 \geq 50% w monoterapii oraz przy ekspresji PD-L1 $<$ 50% w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (rak niepłaskonabłonkowy) i w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatiną (rak płaskonabłonkowy). Na podstawie wyników badań zawartych w analizie klinicznej nie wykazano istotnych różnic dla terapii NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w stosunku do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, stosowanie produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w miejsce terapii chemioterapią jest [redacted]

[redacted] Zgodnie z powyższym, wnioskowana technologia

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu wiązałoby się [redacted]

[redacted] Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Należy wziąć pod uwagę również fakt, iż wnioskowana interwencja może być stosowana u pacjentów niezależnie od zdiagnozowanego typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca czy zaobserwowanej ekspresji PD-L1. Terapia ta umożliwia więc także leczenie pacjentów, u których nie jest możliwe lub nie wykonano testu na stopień ekspresji PD-L1, dlatego też pacjenci ci nie kwalifikują się do innych schematów leczenia ujętych w obecnym programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Mając na uwadze powyższe, liczebność populacji docelowej może różnić się od założonej w analizach oraz zwiększyć się w kolejnych latach (mając również na uwadze rosnącą liczbę przypadków zachorowań na niedrobnokomórkowego raka płuca), co wpłynie na wysokość wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.

Uwzględniono również odnalezioną rekomendację refundacyjną, w której uzależniono decyzję o refundacji od obniżenia ceny leków.

Prezes Agencji nie zgłasza uwag do wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności oraz kwalifikacji do istniejących grup limitowych.

Mając na względzie istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii. Jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco względem proponowanych, musiałyby ulec zmianie warunki finansowe

Przedmiot wniosku

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

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

we wskazaniu: w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted]

Opdivo (niwolumab) jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.6, B.10, B.52, B.59, B.100, w ramach tej samej grupy limitowej (niwolumab - 1144.0).

Problem zdrowotny

ICD-10 C34 - Rak płuca

Pierwotny nowotwór płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

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

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

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

W 2018 r. w Polsce rak płuca stanowił 16% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 9% u kobiet oraz stanowił przyczynę 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów.

Odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia

pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ok. 20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie ok. 40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano pembrolizumab w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią w I linii w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (finansowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10: C34)”) oraz leki dostępne w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) (karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan (p.o., i.v.), winkrystyna, winorelbina, gefitynib, erlotynib).

Mając na uwadze powyższe wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z:

- Niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP);
OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK;
OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- Czerniakiem;
- W leczeniu uzupełniającym czerniaka;
- Rakiem nerkowokomórkowym (ang. renal cell carcinoma, RCC);
- Klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL);
- Płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN);
- Rakiem urotelialnym;
- Płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC).

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.

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przerzutowym (IV stadium zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji w genie EGFR i brakiem translokacji w genie ALK, nie poddani wcześniejszemu leczeniu.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania RCT oceniające skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (NIWO + IPI + CTH) w porównaniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu z chemioterapią (PEMB + CTH) w porównaniu z samą chemioterapią (CTH).

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie bezpośrednie na podstawie danych z badania klinicznego:

- CheckMate-9LA (NIWO + IPI + CTH vs CTH) (publikacja Paz Ares 2021) - otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe w układzie grup równoległych badanie III fazy. Badanie jest w toku (planowany okres badania: 24.08.2014- 19.01.2023). Liczba pacjentów: 361 w grupie NIWO+IPI+CTH, 358 w grupie CTH.

oraz porównanie pośrednie na podstawie danych z badań:

- KEYNOTE-189 (PEMBR + CHT vs CHT) stosowane w I linii leczenia u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP; Mediana okresu obserwacji: 10,5 mies.
- KEYNOTE-407 (PEMBR + CHT vs CHT) stosowane w I linii leczenia u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP.

W badaniach włączonych do analizy oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite,
- PFS (ang. progression free survival) – przeżycie wolne od progresji,
- PFS2 - przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnie udokumentowanej progresji choroby po kolejnej linii terapii w ocenie badacza lub do zgonu
- ORR (ang. objective response rate) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi,
- PR (ang. partial response) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- CR (ang. complete response) – odpowiedź całkowita,
- SD (ang. stable disease) – stabilizacja choroby,
- PD (ang. progressive disease) – choroba postępująca.
- DCR (ang. disease control rate) - uzyskanie wskaźnika kontroli choroby,
- TTR (ang. time in therapeutic range) - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.
- DoR (ang. duration of response) - czas trwania odpowiedzi na leczenie.

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- HR – hazard względny (ang. hazard ratio),
- RR – ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio),
- NNT - liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat),

- NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm).

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniach CheckMate 9-LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407 ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednio NIWO + IPI + CTH vs CHT (badanie CheckMate-9LA)

Na podstawie 2 analiz pośrednich (IA, ang. interim analysis) przeprowadzonych w ramach badania CheckMate-9LA.

IA1 - mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.

- Mediana OS
 - NIWO + IPI + CTH: 14,1 mies.
 - CHT: 10,7 mies.
- Mediana PFS
 - NIWO + IPI + CTH: 6,8 mies.
 - CHT: 5,0 mies.
- Mediana PFS2
 - NIWO + IPI + CTH: 13,34 mies.
 - CHT: 8,71 mies.
- ORR
 - NIWO + IPI + CTH: 136/361 (38%)
 - CHT: 90/358 (25%)
- CR
 - NIWO + IPI + CTH: 7/361 (2%)
 - CHT: 3/358 (1%)
- PR
 - NIWO + IPI + CTH: 129/361 (36%)
 - CHT: 87/358 (24%)
- SD
 - NIWO + IPI + CTH: 166/361 (46%)
 - CHT: 184/358 (51%)
- PD
 - NIWO + IPI + CTH: 32/361 (9%)
 - CHT: 45/358 (13%)

IA2 - mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

- Mediana OS
 - NIWO + IPI + CTH: 15,6 mies.
 - CHT: 10,9 mies.
- Mediana PFS
 - NIWO + IPI + CTH: 6,7 mies.
 - CHT: 5,0 mies.
- Mediana PFS2
 - NIWO + IPI + CTH: [redacted]
 - CHT: [redacted]
- ORR
 - NIWO + IPI + CTH: 138/361 (38%)
 - CHT: 89/358 (25%)
- CR
 - NIWO + IPI + CTH: 8/361 (2%)
 - CHT: 4/358 (1%)
- PR
 - NIWO + IPI + CTH: 130/361 (36%)
 - CHT: 85/358 (24%)
- SD
 - NIWO + IPI + CTH: 164/361 (45%)
 - CHT: 185/358 (52%)
- PD
 - NIWO + IPI + CTH: 32/361 (9%)
 - CHT: 45/358 (13%)

Różnice istotne statystycznie na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT wykazano w ocenie:

- przeżycia całkowitego: IA1 HR=0,69 [0,55; 0,87]
IA2 HR=0,66 [0,55; 0,80]

W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 31% oraz 34% redukcje ryzyka zgonu u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

- przeżycia wolnego od progresji choroby: : IA1 HR=0,70 [0,57; 0,86]
IA2 HR= 0,68 [0,57; 0,82]

W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 30% oraz 32% (ocena niezależnej zaślepionej komisji) redukcję ryzyka progresji choroby u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

- przeżycia wolnego od kolejnej progresji choroby: IA1 HR= 0,62 [0,51; 0,76]
IA2 HR=
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) : IA1 RR=1,50 [1,20; 1,87] NNT = 8 [6; 18]
IA2 RR=1,54 [1,23; 1,92] NNT = 8 [5; 16]
- częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) : IA1 RR=1,47 [1,17; 1,85] NNT = 9 [6; 21]
IA2 ER=1,52 [1,20; 1,91] NNT = 9 [6; 18]
- uzyskania wskaźnika kontroli choroby (DCR) : IA1 RR=1,09 [1,02; 1,18] NNT = 15 [8; 77]
IA2 RR=1,09 [1,02; 1,18] NNT = 15 [8; 77]

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z grupą CTH (2,6 mies. vs 1,5 mies.). W grupie NIWO + IPI + CTH odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu CTH (11,3 mies. vs 5,6 mies.). Wyniki te zaobserwowano dla okresu obserwacji o medianie 13,2 mies.

Porównanie pośrednie NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH (KEYNOTE-407, KEYNOTE-189)

Przeprowadzono na podstawie 3 badań: wyniki dotyczące NIWO+IPI+CTH pochodzą z powyższego badania CheckMate-9LA, a dla ramienia PEMBR+CTH z badań KEYNOTE-407 (pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP) i KEYNOTE-189 (pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP).

Zarówno w zależności od rodzaju nowotworu, jak i poziomu ekspresji PD-L1 (<1% oraz 1-49%), nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Dla parametru „zaprzestanie terapii ogółem” wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PEMB + CTH:

CheckMate 9LA vs KEYNOTE-189

- Mediana okresu obserwacji 9,7 vs 10,5 mies.
 - NIWO + IPI + CTH vs. CHT HR= 1,16 [1,03; 1,30]
 - PEMBR + CHT vs. CHT HR= 0,81 [0,73; 0,89]
 - NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH HR= 1,43 [1,23; 1,67]
- Mediana okresu obserwacji 13,2 vs 10,5 mies.
 - NIWO + IPI + CTH vs. CHT HR= 1,26 [1,14; 1,39]
 - PEMBR + CHT vs. CHT HR= 0,81 [0,73; 0,89]
 - NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH HR= 1,56 [1,35; 1,79]
- Mediana okresu obserwacji 13,2 vs 23,1 mies.
 - NIWO + IPI + CTH vs. CHT HR= 1,26 [1,14; 1,39]
 - PEMBR + CHT vs. CHT HR= 0,88 [0,85; 0,92]
 - NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH HR= 1,43 [1,29; 1,59]

CheckMate 9LA vs KEYNOTE-407

- Mediana okresu obserwacji 9,7 vs 7,8 mies.
 - NIWO + IPI + CTH vs. CHT HR= 1,16 [1,03; 1,30]
 - PEMBR + CHT vs. CHT HR= 0,76 [0,67; 0,86]
 - NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH HR= 1,53 [1,29; 1,81]
- Mediana okresu obserwacji 13,2 vs 14,3 mies.
 - NIWO + IPI + CTH vs. CHT HR= 1,26 [1,14; 1,39]
 - PEMBR + CHT vs. CHT HR= 0,79 [0,74; 0,85]
 - NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH HR= 1,59 [1,41; 1,80]

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednio NIWO + IPI + CTH vs CHT (badanie CheckMate-9LA)

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z terapią CTH wiązało się z istotnie statystycznym wzrostem ryzyka wystąpienia:

- [redacted] oraz TRAE 3–4. stopnia;
- [redacted];
- SAE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE 3–4. stopnia uznanych za związane z leczeniem;
- [redacted] i TRAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz [redacted] i TRAE 3-4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii.

U pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH istnieje istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych:

- TRAE o potencjalnej etiologii immunologicznej, które wymagały częstego monitorowania lub częstej interwencji:
 - TRAE skórnych, endokrynologicznych oraz żołądkowo jelitowych 1-2. stopnia oraz 3. stopnia;
 - TRAE wątrobowych 3. stopnia;
 - TRAE płucnych oraz związanych z nadwrażliwością/reakcją związaną z infuzją 1-2. stopnia.
- Poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

[redacted]

- szczegółowych TRAE 1–2. stopnia: przewlekłego zmęczenia, świądu, biegunki, wysypki, niedoczynności tarczycy i wysypki plamkowo grudkowatej oraz szczegółowych TRAE 3. stopnia: biegunki, zwiększenia poziomu lipazy oraz zwiększenia poziomu amylazy;

[redacted]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- szczegółowych TRAE: nudności 1–2. stopnia, [REDACTED] 1–2. stopnia oraz 3. stopnia, neutropenii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia oraz trombocytopenii 1–2. stopnia;
- szczegółowych TRAE typowo związanych ze stosowaniem CTH: [REDACTED] (w tym także 3-4. stopnia), neutropenii oraz trombocytopenii.

Porównanie pośrednie NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH (KEYNOTE-407, KEYNOTE-189)

Wykazano brak występowania istotnie statystycznych różnic między ocenianymi interwencjami pod względem ogólnego profilu bezpieczeństwa, a także dla występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (m.in.: zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPLWMIpB, Europejska Agencja Leków – EMA, ang. *European Medicines Agency*, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA ang. *Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do wnioskowanej technologii, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z metaanalizą, jak i jej niezawierające, oraz badań efektywności rzeczywistej odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej w populacji docelowej.
- Badanie CheckMate-9LA jest badaniem aktualnie trwającym, dlatego też przedstawione dane nie są ostatecznymi wynikami badania.
- Analizowane badanie CheckMate-9LA zostało zaprojektowane jako otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego. Jednakże analiza wyników badania odnośnie PFS i odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję.
- Krótki okres obserwacji (mediana okresu obserwacji analiz pośrednich wyniosła dla IA1 9,7 mies., a dla IA2 - 13,2 mies.).
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania terapii niwolumabem (NIWO, produkt leczniczy Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, produkt leczniczy Yervoy) oraz chemioterapią (CTH) w leczeniu systemowym I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. epidermal growth factor receptor) oraz rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. anaplastic lymphoma kinase), w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (25 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono koszty medyczne, w tym m.in.: koszty leków i ich podania (NIWO, IPI, chemioterapii), koszty leków dodatkowych: deksametazon (u pacjentów stosujących pemetreksed (PMX) lub deksametazon) oraz suplementacja witaminowa zawierająca kwas foliowy i podawaną domięśniowo witaminę B12 (u pacjentów stosujących PMX); koszty monitorowania terapii i progresji choroby; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (anemii i neutropenii) oraz koszty po progresji choroby (koszty terapii podtrzymującej PMX w grupie komparatora, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki terminalnej).

Stosowanie niwolumabu (NIWO) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) oraz chemioterapią (CTH) porównano ze stosowaniem różnych schematów CTH w I linii leczenia przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK.

[REDAKTOWANE]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

[REDAKTOWANE]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę deterministyczną i probabilistyczną. W analizie deterministycznej testowano m.in.: parametry związane z użytecznościami, kosztami, horyzontem czasowym czy stopami dyskontowymi. W większości z testowanych założeń [REDAKTOWANE]


[REDAKTOWANE] Jedynie w przypadku braku uwzględnienia dyskontowania (tj. przyjęcia stóp dyskontowych: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych), niezależnie od przyjętej perspektywy, w wariancie z RSS oszacowane wartości ICUR znajdowały się [REDAKTOWANE].

Jak wykazały wyniki analizy wrażliwości, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- 
- W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Posłużono się przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Keytruda w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym. Jednakże nie przedstawiono strategii wyboru wtórnych źródeł informacji o użytecznościach oraz ich kryteriów włączenia i wyłączenia do analizy.
- W trakcie trwania przedmiotowego postępowania refundacyjnego rozpoczęło się finansowanie ze środków publicznych leczenia skojarzonego pembrolizumab z chemioterapią (u pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%). Dodatkowy komparator nie został uwzględniony w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet Wnioskodawcy.

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 2021 r., poz. 523, 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 związku z wskazaniem wyższości terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią (NIWO + IPI + CTH) (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad komparatorem w odnalezionym badaniu CheckMate-9LA, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków [REDACTED]

[REDACTED] w dwuletnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2021 roku do grudnia 2022 roku). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I oraz [REDACTED] pacjentów w II roku analizy.

Zgodnie z wynikami analizy, objęcie refundacją leków Opdivo w skojarzeniu z Yervoy oraz chemioterapią w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. następujące parametry, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Proponuje się następujące zmiany do zapisów proponowanego programu:

- Ze względu, iż zasadne wydaje połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” obejmującym pozostałe leki finansowane w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, należy ujednoczyć zapisy obu programów.
- W punktach dotyczących kryteriów kwalifikacji oraz monitorowania skuteczności leczenia proponuje się dodanie „oceny jakości życia pacjentów”, aby uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej oraz dane potwierdzające wystąpienie „pogorszenia jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza”, które stanowi jedno z kryteriów wyłączenia z programu (pkt. 3.8 ocenianego 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.

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) i chemioterapią w ramach uzgodnionego programu lekowego.

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2019)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2019 (aktualizacja 2020))
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)
- American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario (ASCO/CCO 2021 oraz ASCO/CCO 2020)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019)
- Italian Association of Medical Oncology (*ASSOCIAZIONE ITALIANA di Oncologia Medica*) (AIOM 2019)
- Spanish Society of Medical Oncology (*Sociedad Española de Oncología Médica*) (SEOM 2019)

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z NDRP w IV stopniu zaawansowania należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę molekularną w kierunku identyfikacji możliwych do zastosowania terapii celowanych (poziom ekspresji PD-L1, mutacje EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, NTRK1/2/3, MET exon 14, RET). W przypadku ich wykrycia należy rozpocząć leczenie z zastosowaniem terapii celowanej.

U pacjentów bez mutacji aktywujących dla terapii celowanych zalecaną metodą leczenia jest chemioterapia oraz immunoterapia. Wybór metody leczenia systemowego jest zależny od typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy).

Preferowanym sposobem leczenia pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania w I linii jest terapia składająca się z chemioterapii i przeciwciała monoklonalnego:

- pembrolizumabu;
- niwolumabu oraz ipilimumabu;
- atezolizumabu (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym);
- atezolizumabu i bewacyzumabu (w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP).

W przypadku występowania przeciwwskazań do immunoterapii w I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania zaleca się stosowanie dwulekowych schematów chemioterapii złożonych z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z poniżej wymienionych leków:

- etopozyd;
- winorelbina;
- gemcytabina;
- docetaksel;
- paklitaksel;
- pemetreksed (w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP).

U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny zalecane jest zastosowanie jedno- lub dwulekowej chemioterapii z użyciem powyższych leków.

U pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD L1 w $\geq 50\%$ komórek zalecaną formą leczenia jest immunoterapia z użyciem pembrolizumabu lub atezolizumabu w monoterapii.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną rekomendację pozytywną z ograniczeniem (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2021), w której decyzję o refundacji uzależniono od obniżenia ceny wnioskowanych leków (co można osiągnąć np. w ramach umowy podziału ryzyka, zrównania jego kosztów do kosztów leczenia aktualnie refundowaną, najtańszą opcją leczenia).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Opdivo jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.02.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1353.2020.9.PB, PLR.4500.1354.2020.9.PB) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
2. Raport nr : OT.4231.5.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)””. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 kwietnia 2021 r.