



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leków
Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego
lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)
oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.5.2022

Data ukończenia: 7 lipca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AIC | kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike's Information Criterion</i>) |
| AKL | analiza kliniczna |
| ALK | kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>) |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| ASBI | ang. <i>average symptom burden index</i> |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AUC | pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>) |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BIC | bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayes Information Criterion</i>) |
| BSC | najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>) |
| BTS | British Thoracic Society |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów- efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CHT | chemioterapia |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CIS | Cisplatyna |
| CMV | zakażenie wirusem cytomegalii |
| CR | całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>) |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| CUA | analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost utility analysis</i>) |
| CTC-AE | kryteria klasyfikacji CTC-AE (ang. <i>common terminology criteria for adverse events - version</i>) |
| CTLA-4 | białko kodowane przez gen CTLA4 |
| CZN | cena zbytu netto |
| DNA | kwasek deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>) |
| DOX | Doksycyklina |
| EACTS | European Association for Cardio-Thoracic Surgery |
| ECOG | skala sprawności wg. ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EGFR | receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>) |
| EKG | elektrokardiografia |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ERS | European Respiratory Society |
| EQ 5D 3L VAS | Wizualna skala analogowa prezentująca wynik europejskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych (ang. <i>European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level version Visual analog scale</i>) |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |

| | |
|-------------------|--|
| ESRSO | European Society for Radiotherapy and Oncology |
| ESTS | European Society of Thoracic Surgeons |
| FDA | Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss: Startseite |
| GEM | Gemcytabina |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HER-2 | receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>) |
| HLH | limfohistiocytoza hemofagocytarna |
| HR | hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HuMAb | ludzkie przeciwciało monoklonalne |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| i.v | podanie dożylnie |
| ICI | inhibitory punktów kontrolnych |
| ICUR | inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>) |
| IgG4 | immunoglobina G4 |
| IPI | Ipilimumab |
| IS | istotność statystyczna |
| JGP | Jednorodna Grupa Pacjentów |
| KAR | Karboplatyna |
| KM | krzywe przeżycia Kaplana-Meiera |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LCSS 3 IGI | skala objawów raka płuca – wskaźnik globalny (ang. <i>Lung cancer symptom scale 3-item global index</i>) |
| LCSS ASBI | domena objawowo-specyficzna w skali LCSS (ang. <i>Average Symptom Burden Index</i>) |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977 z późn. zm.) |
| MD | różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>) |
| MPM | złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>) |
| MR | rezonans magnetyczny |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI | National Cancer Institute |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| n/d | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHS | National Health Service |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIV / NIWO | niwolumab |
| NNH | liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>) |
| NNT | liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>) |
| ns | brak istotności statystycznej (ang. <i>non significant</i>) |
| NSCLS | niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>) |
| NZF | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| OR | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |

| | |
|--|---|
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| p.o | podanie doustne |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PD | stan progresji (ang. <i>progressed disease</i>) |
| PD-1 | receptor programowanej śmierci 1 |
| PD-L1 i PD-L2 | ligandy receptora programowanej śmierci 1/2 |
| PEM | pemetreksed |
| PF | stan wolny od progresji (ang. <i>progression-free</i>) |
| PFS | czas przeżycia bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PL | program lekowy |
| PO | poziom odpłatności |
| PR | częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>) |
| | |
| PSM | model podzielonego przeżycia (ang. <i>partitioned survival model</i>) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>) |
| RD | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) |
| RECIST | kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74) |
| RP | Rada Przejrzystości |
| | |
| RT | radioterapia |
| SD | stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>) |
| SE | błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| SEER | Surveillance, Epidemiology and End Results program |
| SJS | Zespół Stevens-Johnsona |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SMPT | System Monitorowania Programów Terapeutycznych |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) |
| TEN | toksyczna nekroliza naskórka |
| TK | tomografia komputerowa |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UE | Unia Europejska |
| URPLWMI PB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) |

| | |
|-------------------------------|--|
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) |
| WDS | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WIN | winorelbina |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| ZIN | Zorginstituut Nederland |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 11 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 11 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 11 |
| 3. Problem decyzyjny | 12 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 12 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 12 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 13 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 15 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 16 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 16 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 16 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 18 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 19 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 21 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 23 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 23 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 27 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 29 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 29 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 31 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 31 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 32 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 32 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 33 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 35 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 36 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 37 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 37 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 37 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 43 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 48 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 48 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 49 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 51 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 54 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 54 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 54 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 55 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 62 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 62 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 63 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 63 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 66 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 67 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 68 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 69 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 69 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 70 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 71 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 71 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 71 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 72 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 73 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 74 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 75 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 76 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 77 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 77 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 79 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 80 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 81 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 84 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 88 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 93 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 96 |
| 14. | Źródła..... | 97 |
| 15. | Załączniki..... | 100 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosku wraz z analizami

04.02.2022
PLR.4500.3447.2021.17.PBO
PLR.4500.3448.2021.17.PBO
PLR.4500.3449.2021.17.PBO
PLR.4500.3450.2021.17.PBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501,
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518,
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 05909990872442,
 - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 40 ml, kod EAN: 05909990872459.
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowane ceny zbytu netto:

- Opdivo 1 fiolka 4 ml – ██████████
- Opdivo 1 fiolka 10 ml – ██████████
- Yervoy 1 fiolka 10 ml – ██████████
- Yervoy 1 fiolka 40 ml – ██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 04.02.2022 r., znak PLR.4500.3448.2021.17.PBO, PLR.4500.3450.2021.17.PBO PLR.4500.3447.2021.17.PBO, PLR.4500.3449.2021.17.PBO (data wpływu do AOTMiT 04.02.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501
- Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518
- Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442
- Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.03.2022 r., znak OT.4231.5.2022.OZ.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Postanowieniem z dnia 21.03.2022 r., znak PLR.4500.3447.2021.21.SKA, PLR.4500.3448.2021.20.SKA, PLR.4500.3449.2021.21.SKA, PLR.4500.3450.2021.20.SKA Minister Zdrowia na wniosek wnioskodawcy zwiesił postępowanie na podstawie art. 98 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2016 r., poz. 23) w sprawie o objęcie refundacją ww. produktu leczniczego. Postępowanie zostało podjęte przez Ministra Zdrowia na wniosek postanowieniem z dnia 21.06.2022 r., znak PLR.4500.3447.2021.23.SKA, PLR.4500.3448.2021.22.SKA, PLR.4500.3449.2021.23.SKA, PLR.4500.3450.2021.23.SKA. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22 czerwca 2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, Analiza problemu decyzyjnego, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza kliniczna, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza ekonomiczna, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza racjonalizacyjna, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- ██████████ – Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, healthquest, Warszawa, 2022 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Opdivo

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501 Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fio ka 10 ml, kod EAN 5909991220518 |
| Kod ATC | L01FF01 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1) |
| Substancja czynna | Niwolumab |
| Wnioskowane wskazanie | Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. |
| Dawkowanie | Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. |
| Droga podania | Produkt leczniczy Opdivo jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. W przypadku podawania leku Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p> |

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: HuMAb – ludzkie przeciwciało monoklonalne, CTLA-4 – białko kodowane przez gen CTLA4, IgG4 – immunoglobina G4, PD-1 – receptor programowanej śmierci 1, PD-L1 i PD-L2 – ligandy receptora programowanej śmierci 1/2

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Yervoy

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 05909990872442 Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 40 ml, kod EAN 05909990872459 |
| Kod ATC | L01XC11 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne |
| Substancja czynna | Ipilimumab |
| Wnioskowane wskazanie | Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. |

| | |
|--|---|
| Dawkowanie | Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. |
| Droga podania | Yervoy jest podawany dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 90 minut w zależności od dawki. Yervoy można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml. Produktu Yervoy nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W czasie podawania w skojarzeniu z niwolumabem lub w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, niwolumab należy podawać jako pierwszy, produkt Yervoy należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Ipilimumab, jako antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych. |

Źródło: ChPL Yevoy

Skróty: CTLA-4 - białko kodowane przez gen CTLA4

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Opdivo

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Data rejestracji analizowanego wskazania: 22 kwietnia 2021 r. |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p><u>Czerniak</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> 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.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany 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.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo</p> |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p> <p><u>Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku</u></p> <p>Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.</p> |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*), EGFR – receptor nabłonkowy czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), HER-2 – receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), PFS – czas przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Yervoy

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016 r.</p> <p>Data rejestracji analizowanego wskazania: 22 kwietnia 2021 r.</p> |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p><u>Czerniak</u></p> <p>Yervoy w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.</p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem 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.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> |
| Status leku sierocego | Nie |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |
|---------------------------------------|---|

Źródło: ChPL Yervoy

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*), EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), PFS – czas przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0). Zlecenie dotyczyło pacjenta w wieku 65 lat, u którego zastosowano wcześniej wideotorakoskopię prawostronną z pleurodezą talkową (05.09.2017 r.), 4 linie chemioterapii paliatywnej: pemetreksed + cisplatynę, pemetreksed + karboplatinę, winorelbinę doustną, gemcytabinę. Zarówno Rada Przejrzystości oraz AOTMiT uznały refundację wnioskowanej terapii za zasadną. Szczegółowe informacje dotyczące opinii Rady Przejrzystości oraz AOTMiT zawarto w poniższej tabeli.

Dodatkowo w 2021 r. terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy oraz dwoma cyklami chemioterapii opartej na platynie były przedmiotem oceny w Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Rada Przejrzystości wydała warunkowo pozytywną rekomendację, w której wskazano na potrzebę obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii (Stanowisko nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 r.). Z kolei Prezes Agencji wydał negatywną opinię, w której wskazano m.in., że liczebność populacji może się różnić od założonej w analizach i tym samym zwiększyć wydatki płatnika w kolejnych latach refundacji. W opinii wskazano, że mając na względzie istotność stanu klinicznego oraz możliwości zaspokojenia potrzeb pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, przy czym warunki finansowe musiałyby ulec znaczącej zmianie względem zaproponowanych (rekomendacja nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 r.).

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Opinia RP oraz Opinia AOTMiT |
|---|--|
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2020 z dnia 19 października 2020 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka à 10 mg/ml (10 ml) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0).</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty):</u></p> <p>Słabej jakości dowody naukowe wskazują na możliwość uzyskania obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w granicach 20-29%. W badaniu Okada (2020), z udziałem 34 chorych, u żadnego pacjenta nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, u 29% pacjentów odpowiedź częściową. Stabilizacja choroby wystąpiła u 38% pacjentów, progresja u 26% pacjentów. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej uznał wniosek za uzasadniony medycznie.</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane występują stosunkowo często u chorych leczonych nivolumabem (wg niektórych prac ok. 40% chorych). W jednym z badań podawanie nivolumabu zostało przerwane u 4 pacjentów, w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak: śródmiąższowa choroba płuc, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna i zapalenie tkanki tłuszczowej krezki.</p> <p>Produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu i relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.</p> |
| <p>Opinia nr 140/2020 z dnia 30 października 2020 r. AOTMiT</p> | <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty):</u></p> <p>Wzięto pod uwagę, wyniki 3 badań odnoszących się do skuteczności nivolumabu w opornym/nawrotowym międzybłoniaku opłucnej: randomizowane badanie Scherpereel 2019, jednoramienne badanie Okada 2019, retrospektywne badanie Nakamura 2020. Największym badaniem z powyższych było Scherpereel 2019, do którego włączono 125 pacjentów (63 w grupie pacjentów stosujących nivolumab, 62 w grupie stosującej nivolumab + ipilimumab). Z uwagi na to, że autorzy nie mogli zdecydować się na wybór odpowiedniej statystycznej hipotezy porównawczej, przeprowadzone badanie nie zostało przystosowane do bezpośrednich porównań, ale umożliwiło badanie dwóch schematów jednocześnie. Zgodnie z publikacją Scherpereel 2019 po 12 tygodniach terapii nivolumabem u pierwszych 108 pacjentów włączonych do badania odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 18,5%, a wskaźnik kontroli choroby wnoszył 44,4%. Mediana przeżycia</p> |

| Nr i data wydania | Opinia RP oraz Opinia AOTMiT |
|-------------------|---|
| | <p>całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w całej populacji po 12 tygodniach terapii wynosiła odpowiednio 4 miesiące oraz 11,9 miesięcy.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na zasadność stosowania przeciwciał anty PD-L1, w tym niwolumabu w kolejnych liniach leczenia międzybłoniaka opłucnej.</p> <p>Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (pacjenci po 4 liniach leczenia w bardzo dobrym stanie ogólnym) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p> |

Skróty: AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Opdivo 1 fiolka 4 ml – [redacted] ▪ Opdivo 1 fiolka 10 ml – [redacted] ▪ Yervoy 1 fiolka 10 ml – [redacted] ▪ Yervoy 1 fiolka 40 ml – [redacted] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Program lekowy |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Istniejące grupy limitowe |
| [redacted] | [redacted] |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

| | |
|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

| | |
|------------|------------|
| | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leków Opdivo i Yervoy stosowanych w skojarzeniu obejmuje leczenie pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym obu leków.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leków Opdivo i Yervoy będą one dostępne dla pacjentów bezpłatnie w ramach rozszerzonego, istniejącego programu lekowego B.6. Planowana jest zmiana nazwy programu z: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” na: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest dołączenie leku Opdivo do istniejącej grupy limitowej „1144.0 Niwolumab” natomiast leku Yervoy do istniejącej grupy limitowej „1124.0, Ipilimumab”. Wnioskodawca wskazuje w analizach, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych leków Opdivo i Yervoy.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Międzybłoniak (ang. *mesothelioma*, kod ICD-10: C45) to rzadko występujący nowotwór wywodzący się z powierzchniowych komórek submezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej (ICD-10: C45.0).

Klasyfikacja

W utkaniu histologicznym występują komponenty nabłonka i mięsaka. Najczęstszy jest typ nabłonkowy (ok. 55%), w którym rokowanie jest nieco lepsze niż w pozostałych. Rzadszy jest typ mieszany (ok. 30%), a najrzadziej (ok. 15%) występuje typ mięsakowaty, cechujący się szczególnie agresywnym przebiegiem.

W poniższych tabelach przedstawiono ocenę oraz stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

Tabela 9. Ocena zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (źródło: PTOK 2021)

| Cecha | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| Guz pierwotny | |
| TX | Guz pierwotny nie może być oceniony |
| T0 | Nieobecność cech guza pierwotnego |
| T1 | Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z naciekaniami lub bez naciekania opłucnej trzewnej, śródpiersiowej, przeponowej |
| T2 | Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: - naciekanie mięszu na płuca - naciekanie mięśni przepony |
| T3 | Guz potencjalnie resekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: - naciekanie wewnętrznej powięzi klatki piersiowej - naciekanie tkanki tłuszczowej śródpiersia - pojedyncze ognisko wnikania w tkanki miękkie ściany klatki piersiowej - naciekanie osierdzia bez przekraczania jego pełnej grubości |
| T4 | Guz technicznie nieresekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: - rozlane lub wielogniskowe naciekanie tkanek miękkich ściany klatki piersiowej - naciekanie żebra - naciekanie przechodzące przez przeponę na otrzewną - naciekanie struktur śródpiersia - bezpośrednie naciekanie przeciwległej opłucnej - naciekanie kręgosłupa - naciekanie pełnej grubości osierdzia - obecność komórek nowotworowych w płynie osierdziowym - naciekanie mięśnia sercowego - naciekanie splotu barkowego |
| Węzły chłonne | |
| NX | Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione |
| N0 | Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych |
| N1 | Przerzuty obecne w jednym lub wielu węzłach chłonnych wewnątrzplucnych, wnęki płuca lub węzłach chłonnych śródpiersia po tej samej stronie |
| N2 | Przerzuty obecne w węzłach chłonnych po stronie przeciwnej, nadobojczykowych i/lub okolicy mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie |
| Przerzuty | |
| M0 | Przerzuty w odległych narządach nieobecne |
| M1 | Przerzuty w odległych narządach obecne |

Tabela 10. Stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej (źródło PTOK 2021)

| Stopień | T | N | M |
|---------|----------------|-------|----|
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T2, T3 | N0 | M0 |
| II | T1, T2 | N1 | M0 |
| IIIA | T3 | N1 | M0 |
| IIIB | T1, T2, T3, T4 | N1 | M0 |
| IV | Każde | Każde | M1 |

Epidemiologia

Średni wiek zachorowania na międzybłoniaka opłucnej wynosi około 60 lat. Od czasu wprowadzenia bardziej precyzyjnych kryteriów diagnostycznych notuje się wzrost zachorowalności (wcześniej dużą część międzybłoniaków opłucnej uznawano za przerzuty opłucnowe gruczolakoraka o nieustalonym umiejscowieniu ogniska pierwotnego). Wspomniana tendencja wynika również z rzeczywistego wzrostu zachorowalności, spowodowanego istniejącym do niedawna dużym narażeniem na działanie azbestu.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę zachorowań i zgonów na międzybłoniaka (ICD-10: C45) w Polsce w kolejnych latach na podstawie danych KRN.

Tabela 11. Liczba chorych oraz liczba zgonów na międzybłoniaka w Polsce w latach 2012-2019 (źródło: KRN, data dostępu 4 lipca 2022 r.)

| Rok | Liczba chorych | Liczba zgonów |
|------|----------------|---------------|
| 2012 | 299 | 222 |
| 2013 | 326 | 286 |
| 2014 | 297 | 302 |
| 2015 | 320 | 313 |
| 2016 | 317 | 306 |
| 2017 | 326 | 305 |
| 2018 | 272 | 326 |
| 2019 | 336 | 295 |

Obraz kliniczny

Międzybłoniak długo pozostaje bezobjawowy, rozpoznawany jest najczęściej w zaawansowanym stadium. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: ból w klatce piersiowej, duszności, kaszel, wysięk do opłucnej, utrata masy ciała, zniekształcenie klatki piersiowej. Guz jest agresywny głównie miejscowo, dominuje naciekanie okolicznych tkanek.

Rokowanie

Większość chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umiera w ciągu kilku lat z powodu miejscowego postępu nowotworu lub powikłań; rzadziej przyczyną zgonu są przerzuty w odległych narządach. Mediana czasu przeżycia w zależności od zaawansowania choroby wynosi 4–18 miesięcy. Rokowanie jest szczególnie złe w zaawansowanych stadiach nowotworu, u chorych w złym stanie sprawności, z ubytkiem masy ciała i w starszym wieku.

Zgodnie z danymi KRN wśród pacjentów, u których zdiagnozowano międzybłoniaka opłucnej w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 38,7% u mężczyzn i 43,9% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie wśród mężczyzn do 40,4%, wśród kobiet do 49,4%.

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej w ciągu pierwszej dekady XXI wynosiły u mężczyzn 15,3% w latach 2000-2002 i 7,9% w latach 2003-2005; u kobiet 17,1% w latach 2000-2002 i 18,4% w latach 2003-2005.

Źródło: raport WS.422.5.2020, PTOK 2021, KRN 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie od prof. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. Wiesława Bała – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i od dr. hab. Roberta Kieszko – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc, w których wskazano, że po objęciu refundacją liczba pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanej terapii wyniesie od 80 do 220 pacjentów. Szczegóły opinii eksperckich zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Opinia ekspercka w zakresie danych epidemiologicznych

| Wskazanie | Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | | Dr Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | | Dr hab. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc | |
|---|--|--|--|--|---|--|
| | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją |
| Międzybłoniak opłucnej | 250 | - | - | - | Ok. 300 rocznie | 200 |
| -nieoperacyjny międzybłoniak opłucnej | 200 | - | 300 | - | 270 | - |
| -chorzy z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujący się do chemioterapii | 100 | 40 | 200 | 100 | 220 | 0 |
| -chorzy z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do chemioterapii i/lub do terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab | 100 | 80 | 200 | 100 | 0 | 220 |
| Źródło | Wszystkie informacje są oszacowaniami własnymi ustalonymi na podstawie opracowań Krajowego Rejestru Nowotworów oraz charakterystyki klinicznej chorych z rozpoznaniem międzybłoniaka i uwarunkowań dla stosowania chemioterapii lub immunoterapii (np. przeciwwskazania) | | KRN i szacunki własne | | W zakresie liczby pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej: KRN, pozostałe dane to szacunki własne | |

Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: C45.0 (Międzybłoniak opłucnej) na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2014–2021. Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem ICD-10 C45.0 w latach 2014-2021 wzrastała od 678 w 2014 r. do 752 w 2021 r. Liczba pacjentów, u których nie przeprowadzono dużego, kompleksowego lub złożonego zabiegu klatki piersiowej była niższa od łącznej liczebności populacji. Dane sprawozdawane do NFZ wskazują jednak na rosnącą liczbę przeprowadzanych operacji w tej grupie pacjentów. Liczba pacjentów, u których nie przeprowadzono operacji, a jednocześnie zastosowano pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną wynosiła w różnych latach od 142 do 210 osób. Otrzymane dane

wskazują jednocześnie, że skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną stanowi częściej wybieraną opcję leczenia od skojarzenia pemetreksedu z karboplatiną. W różnych latach schematy z wykorzystaniem cisplatyny stanowiły od 66% do 89% stosowanych połączeń.

Szczegółowe informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 13. Liczebność populacji z międzybłoniakiem opłucnej C45.0 jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg danych z bazy NFZ

| Rok | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021* |
|---|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Liczba pacjentów z rozpoznaniem C45.0 | 678 | 693 | 720 | 740 | 744 | 773 | 780 | 752 |
| Liczba pacjentów z rozpoznaniem C45.0, u których w danym roku nie przeprowadzono zabiegów operacyjnych klatki piersiowej [^] | 591 | 564 | 560 | 547 | 530 | 520 | 502 | 460 |
| Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem C45.0 stosujących PEM+CIS lub PEM+CAR, u których w danym roku nie przeprowadzono operacji klatki piersiowej [^] | 187 | 210 | 190 | 175 | 170 | 165 | 155 | 142 |
| Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem C45.0 stosujących PEM+CIS, u których w danym roku nie przeprowadzono operacji klatki piersiowej [^] | 170 | 192 | 171 | 143 | 136 | 120 | 107 | 107 |
| Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem C45.0 stosujących PEM+KAR, u których w danym roku nie przeprowadzono operacji klatki piersiowej [^] | 21 | 27 | 29 | 38 | 47 | 50 | 56 | 45 |

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

[^] uwzględniono zabiegi operacyjne klatki piersiowej tj.: Duże zabiegi klatki piersiowej, kompleksowe zabiegi klatki piersiowej i złożone zabiegi klatki piersiowej

Komentarz Agencji

Zgodnie z opiniami ekspertów liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem po objęciu ich refundacją we wnioskowanym wskazaniu może wynieść od 80 do 220 pacjentów.

Dane otrzymane z NFZ wskazują, iż terapię pemetreksedem z cisplatyną lub karboplatiną stosowało w analizowanych latach od 142 do 210 pacjentów rocznie. Wykorzystanie tych schematów, szczególnie w ostatnich latach, ma tendencję spadkową. Jednocześnie należy zauważyć, iż rośnie liczba przeprowadzanych zabiegów operacyjnych w tej grupie chorych. Przyczyny spadku liczby pacjentów stosujących chemioterapię szczególnie w latach 2019-2021 można upatrywać w pandemii COVID-19. Trudno jest więc wnioskować, czy powyższy trend utrzyma się w przyszłości. Dane NFZ dotyczące pacjentów stosujących chemioterapię i niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego jest zbliżona do oszacowań ekspertów Agencji. Nie można jednak jednoznacznie wskazać, iż dla wszystkich pacjentów sprawozdanych przez NFZ była to terapia I linii. Co więcej nie można mieć pewności, że pacjenci poddani dużym zabiegom klatki piersiowej, kompleksowym zabiegom klatki piersiowej i złożonym zabiegom klatki piersiowej byli poddani radykalnemu wycięciu zmian. Ankietowani eksperci wskazywali, iż analizowana terapia może przejąć od 16% do 80% rynku pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną/ karboplatiną (średnio ok. 49%). Odnosząc się do danych z roku 2018 – rok przed pandemią (170 pacjentów leczonych PEM+CIS/KAR), liczba chorych kwalifikujących się do leczenia wnioskowanym skojarzeniem wyniosłaby 83 osoby i byłaby zbliżona do oszacowania przedstawionego przez prof. Macieja Krzakowskiego. Jednocześnie jednak prof. wskazał, iż terapia niwolumabem i ipilimumabem mogłaby zastąpić również chemioterapię jednolekową. W swojej opinii ekspert niejednoznacznie wypowiedział się również co do możliwości zastąpienia przez wnioskowaną terapię leczenia objawowego (brak - 20%). Dr. hab. Robert Kieszko wskazał, natomiast, iż wnioskowana terapia może również zastąpić BSC u 20% chorych. Brak jest jednak dostępnych danych, umożliwiających oszacowanie liczebności populacji o dobrym stanie sprawności leczonej jedynie z zastosowaniem najlepszej terapii wspomagającej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 17-18.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej (aktualizacja wyszukiwania 30.06.2022 r.). Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <https://www.nccn.org/>);
- National Cancer Institute (NCI, <https://www.cancer.gov/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- British Thoracic Society (BTS, <https://www.brit-thoracic.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, <https://www.asco.org/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, <https://www.esmo.org>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Z uwagi na fakt, iż analizowane terapie zostały zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu 22 kwietnia 2021 r., wyszukiwano najnowsze wytyczne kliniczne z ostatnich 2 lat dotyczące leczenia systemowego nieoperacyjnego międzybłoniaka opłucnej.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych – 1 polskie (PTOK 2021) oraz 5 zagranicznych (NCI 2022, ESMO 2021, NCCN 2022, ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020, SEOM 2021). W ramach opisu wytycznych ograniczono się do opisu postępowania w I linii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| Rekomendacje polskie | |
| <p>PTOK 2021 (Polska)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> | <p>Wytyczne dotyczą nowotworów klatki piersiowej.</p> <p><u>Złośliwy, nieoperacyjny międzybłoniak opłucnej</u></p> <p><i>Chorzy na złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinni być leczeni wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach z dużym doświadczeniem w tej dziedzinie i możliwością stosowania wszystkich metod diagnostyki i leczenia (chirurgia, RT i CHT).</i></p> <p><i>U niektórych chorych (szczególnie z typem nabłonkowym), którzy nie kwalifikują się do resekcji, pod wpływem paliatywnej CHT uzyskuje się niewielkie wydłużenie czasu przeżycia i okresowe zmniejszenie dolegliwości. Do CHT kwalifikują się jedynie chorzy w dobrym stanie sprawności, u których można przeprowadzić obiektywną ocenę odpowiedzi.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>U chorych na zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej można rozważyć zastosowanie chemioterapii (schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed) (I, A).</i> • <i>U wybranych chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stadium zaawansowanym można rozważyć zastosowanie chemioterapii II linii (II, B).</i> <p><i>W leczeniu międzybłoniaka stosuje się antymetabolity (pemetreksed, gemcytabina i raltretreksed) oraz cisplatynę, doksorubicynę i winorelbina. Najbardziej skuteczny jest schemat złożony z cisplatyną (75 mg/m²) i pemetreksedu (500 mg/m²) — oba leki w 1. dniu cyklu powtarzanego co 3 tygodnie. Ocena odpowiedzi na CHT wymaga wykorzystania zmodyfikowanych kryteriów RECIST, co wynika z płaszczyznowego charakteru zmian w międzybłoniaku i częstego współwystępowania wysięku w jamie opłucnej. Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z CHT drugiej linii (np. winorelbina, doksorubicyna, gemcytabina).</i></p> <p><i>Wyniki badań z losowym doborem chorych wskazują, że dodanie leków antyangiogennych — bewacyzumabu lub nintedanibu — zwiększa skuteczność CHT z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu. Oba leki nie są dotychczas w Polsce refundowane w leczeniu chorych na międzybłoniaka opłucnej.</i></p> <p><i>Wykazane w badaniu II fazy korzyści związane z dodaniem immunoterapii durwalumabem do chemioterapii (cisplatyna i pemetreksed) wymagają potwierdzenia. Wartościowe jest stosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem — w badaniu III fazy CheckMate 743 stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 4 miesiące (18 wobec 14 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed z pochodną platyny). U chorych, którzy nie kwalifikują się do CHT, uzasadnione jest postępowanie objawowe.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> |
| Rekomendacje zagraniczne | |
| <p>NCI 2022 (Stany Zjednoczone)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> | <p>Wytyczne dotyczą postępowania terapeutycznego u dorosłych pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem.</p> <p>Opcje terapii standardowej zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka (stopień II, III, IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia objawowa • u wybranych pacjentów paliatywna resekcja operacyjna • można rozważyć paliatywną radioterapię u pacjentów, u których występuje ból • niwolumab i ipilimumab (I linia) • skojarzenie chemioterapii z ciplatyną i pemetreksesem z/lub bez bewacyzumabu (I linia) • udział w badaniach klinicznych • terapia dojamowa (w małych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie dojamowe środków chemioterapeutycznych powoduje czasowe zmniejszenie wielkości guza i kontrolę wysięków, niemniej aby określić rolę ww. terapii potrzebne są dodatkowe badania). <p><u>Siła i jakość dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> |
| <p>ESMO 2021 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</i></p> | <p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i terapii złośliwego międzybłoniaka opłucnej</p> <p><u>Zalecenia w I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona z zastosowaniem pemetreksedu i cisplatyny (lub alternatywnie karboplatyny) oraz suplementacja witamin aż do 6. cyklu jest zalecana jako I linia leczenia [I, A; ESMO-MCBS score 3] • Zaleca się dodanie bewacyzumabu do terapii pemetreksesem w skojarzeniu ze związkami platyny w I linii leczenia [I, A] • Terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem jest zalecana pacjentom ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w I linii leczenia niezależnie od typu histologicznego oraz statusu PD-L1 [ESMO-MCBS score 3] • Podtrzymujące leczenie gemcytabiną nie jest rutynowo zalecane u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej bez progresji, jednak może wydłużyć przeżycie bez progresji, dlatego można rozważyć włączenie ww. leczenia, gdy korzyści z odroczenia progresji choroby przewyższają niedogodności i toksyczność leczenia [II, C] • Podtrzymujące leczenie pemetreksesem nie jest zalecane u pacjentów bez progresji ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej po I linii leczenia opartej na chemioterapii skojarzonej pemetreksesem + związku platyny [II, E] <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i></p> <p><i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><i>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano żadnego zewnętrznego finansowania na przygotowanie niniejszych wytycznych. Wszelkie koszty zostały pokryte ze środków centralnych ESMO.</p> |
| <p>NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)</p> | <p>Wytyczne dotyczą zaleceń w zakresie diagnostyki i leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej</p> <p><i>Siła rekomendacji 2A chyba, że wskazano inaczej.</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</i></p> | <p>Preferowane terapie w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed + cisplatyna (kategoria 1) lub karboplatyna* (kategoria 2A) • pemetreksed + cisplatyna (kategoria 1) / karboplatyna* (kategoria 2A)+ bewacyzumab** • niwolumab + ipilimumab**^ <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + cisplatyna • pemetreksed • winorelbina <p>*karboplatyna jest zalecana u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną</p> <p>**terapie skojarzone pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna + bewacyzumab oraz niwolumab + ipilimumab przeznaczone są dla pacjentów nieoperacyjnych</p> <p>^niwolumab/ipilimumab jest preferowany u pacjentów z międzybłoniakiem dwufazowym (ang. <i>biphasic</i>) lub mięsakowatym (ang. <i>sarcomatoid</i>); jest także opcją leczenia dla pacjentów z międzybłoniakiem typu nabłonkowego (ang. <i>epithelioid</i>)</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>1 – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i></p> <p>2A – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> |
| <p>SEOM 2021 (Hiszpania)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</i></p> | <p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po ocenie wielodyscyplinarnej komisji, pacjenci ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego powinni otrzymać leczenie pierwszego rzutu oparte na związkach platyny [IA] • U pacjentów, którzy nie tolerują cisplatyny, należy zastosować karboplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem [IIA] • Podtrzymujące leczenie pemetreksedem nie poprawia wyników w zakresie przeżycia całkowitego [IIA] <p>Dodatkowo w sekcji „przyszłe kierunki” wskazano m.in., że badanie II fazy CheckMate-743, w którym porównano zastosowanie terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w I linii leczenia z terapią pemetreksed + cisplatyna wykazało istotną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego na korzyść terapii niwolumab + ipilimumab (18,1 mies. vs 14,1 mies., HR=0,74, p=0,002).</p> <p>Siła rekomendacji</p> <p>A – <i>dobrze dowody na poparcie rekomendacji dot. zastosowania</i></p> <p>Jakość dowodów</p> <p>I – <i>dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p>II – <i>małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (badanie o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</i></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> |
| <p>ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: wszyscy autorzy wypełnili deklarację o konflikcie interesów</i></p> | <p>Wytyczne dotyczą leczenia chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej</p> <p>W wytycznych nie wskazano na zastosowanie Opdivo i Yervoy</p> <p>Wytyczne wskazują, że od 2009 r. żadne nowe leki nie zostały zatwierdzone.</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach I linii leczenia zaleca się zastosowanie (chemio)terapii skojarzonej z zastosowaniem pemetreksedu i związków platyny (oraz suplementację kwasu foliowego i witaminy B12) u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii i w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2, brak przeciwwskazań) (silna rekomendacja, niska jakość dowodów) • wytyczne proponują zastosowanie bewacyzumabu, jeśli jest dostępny, w skojarzeniu z cisplatyną/pemetreksedem w I linii leczenia u pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia bewacyzumabem, ale z przeciwwskazaniem do całkowitej resekcji (makroskopowo) (słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) <p>Siła rekomendacji:</p> <p><i>silna – panel ekspertów jest pewien, że korzyści z wdrożonego zalecenia przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>słaba – panel ekspertów opracowujących zalecenie nie jest pewien przewagi korzyści danego zalecenia nad potencjalnym ryzykiem</i></p> <p>Kategorie jakości dowodów:</p> <p><i>Umiarkowana – panel jest umiarkowanie pewny ustalonego efektu. Prawdopodobnie prawdziwy efekt jest bliski ustalonemu efektowi, ale istnieje prawdopodobieństwo, że dalsze badania mogą podważyć wyniki</i></p> <p><i>Niska – panel ekspertów ma ograniczone zaufanie do ustalonego efektu. Prawdziwy efekt może być znacząco różny od efektu ustalonego</i></p> <p>Źródło finansowania: European Society for Radiotherapy and Oncology, European Association for Cardio-</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <i>Thoracic Surgery, European Respiratory Society, European Society of Thoracic Surgeons</i> |

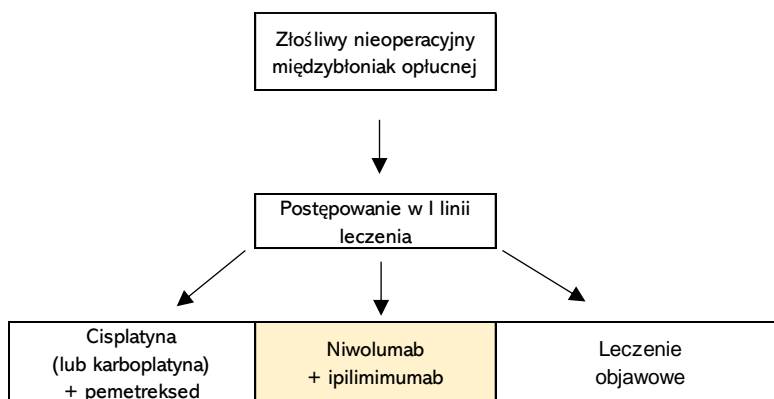
Skróty: ASCO – American Society of Clinical Oncology, BTS – British Thoracic Society, CHT – chemioterapia, EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ERS – European Respiratory Society, ESMO – European Society for Medical Oncology, ESRO – European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTS – European Society of Thoracic Surgeons, HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NCI – National Cancer Institute, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*), RT – radioterapia, SEOM – Sociedad Española de Oncología Médica, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazuje się, że u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w dobrym stanie sprawności, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w I linii należy zastosować leczenie skojarzone pemetrekselem z cisplatyną, a w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do cisplatyny terapię pemetrekselem i karboplatiną. Ponadto we wszystkich wytycznych z wyjątkiem hiszpańskich wskazano, że dodanie bewacyzumabu do terapii pemetrekselem z cisplatyną/karboplatiną zwiększa skuteczność terapii i w przypadku dostępności i braku przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu należy proponować pacjentom ww. schemat leczenia w ramach I linii. Niemniej w polskich wytycznych podkreślono, iż bewacyzumab nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu.

Terapię z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu w I linii leczenia zalecają wytyczne NCI 2022, ESMO 2021, NCCN 2022, wskazując, że ww. terapia istotnie wydłuża przeżycie chorych w porównaniu z terapią skojarzoną pemetrekselem z cisplatyną. Dodatkowo w wytycznych SEOM 2021 oraz PTOK 2021 wskazano, że stosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem jest wartościowe, gdyż stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego pacjentów o 4 miesiące (18 wobec 14 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią (pemetrekselem z pochodną platyny), jednak powyższemu schematowi leczenia nie przypisano siły rekomendacji. W rekomendacjach ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020 nie wymieniono wnioskowanej terapii, przy czym powyższe jest najpewniej związane z faktem, iż terapia niwolumabem i ipilimumabem w analizowanym wskazaniu została zarejestrowana 22 kwietnia 2021 r.

Dodatkowo na stronie organizacji NICE odnaleziono roboczą wersję dokumentu (planowana publikacja końcowego dokumentu 28 kwietnia 2022 r.) dotyczącego oceny terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w leczeniu I linii nieoperacyjnego międzybłoniaka opłucnej. Zgodnie z powyższym projektem wytycznych analizowana terapia skojarzona nie jest rekomendowana jako opcja leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej do stosowania w ramach NHS oraz Cancer Drugs Fund (szczegółowe informacje dotyczące rekomendacji NICE znajdują się w rozdziale 9 niniejszej AWA).

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania w przypadku I linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 lipca 2022 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.



Rysunek 1. Postępowanie w przypadku nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano trzy opinie eksperckie od prof. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, od dr. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i od dr. hab. Roberta Kieszko – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Dr Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Dr hab. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc |
|--|---|--|---|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia 2-lekowa (pochodna platyny i pemetreksedu), odsetek pacjentów stosujących: 60% - chemioterapia 1-lekowa, odsetek pacjentów stosujących: 10% (Chemioterapia 1-lekowa jest mniej wartościowa niż 2-lekowa i jest stosowana jedynie w przypadku przeciwwskazań do pochodnych platyny) - leczenie objawowe, odsetek pacjentów stosujących: 30% (Leczenie objawowe jest najmniej skuteczne i stosowane jedynie przy całkowitej niemożności wykorzystania chemioterapii). | <p>Leczenie objawowe (najtańsza technologia): liczba pacjentów stosujących technologię: 100</p> <p>Chemioterapia liczba pacjentów stosujących technologię (najskuteczniejsza technologia): 200</p> | Pochodna platyny i pemetrexed (aktualnie stosuje 100% pacjentów) |
| Czy w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do obecnie dostępnych terapii komparatorem dla wnioskowanej technologii może być BSC (ang. <i>best supportive care</i>)? | Tak – chorzy, u których nie ma możliwości stosowania chemioterapii otrzymują jedynie postępowanie objawowe. | Nie | Tak |
| Odsetek pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia wnioskowaną terapią | 20% | 0 | 20% |
| rTerapie wykorzystywane w leczeniu pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii | Obecnie w przypadku braku możliwości stosowania chemioterapii jedyne możliwe jest leczenie objawowe. | Radioterapia paliatywna, BSC | Radioterapia paliatywna torakocenteza, pleurodeza, BSC |

| Ekspert | | Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Dr Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Dr hab. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc |
|---|------------------------|---|--|--|
| Średni okres stosowania chemioterapii I linii w grupie pacjentów z międzybłoniakiem płucnej | | Średni okres chemioterapii wynosi 3 miesiące (4 cykle co 3 tygodnie) | 3 miesiące | 4 cykle pochodna platyny z pemetreksedem |
| Preferowane terapie kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia: | CHT | chemioterapia drugiej linii (monoterapia – np. doksorubicyna, winorelbina, gemcytabina) | Immunoterapia np. nivolumab | Immunoterapia nivolumab, w Polsce dostępna w ramach RDTL |
| | Skojarzenia NIWO + IPI | chemioterapia (schemat 2-lekowy z pochodną platyny i pemetreksedem lub monoterapia pemetreksedem) | Chemioterapia | Chemioterapia: pochodna platyny z pemetreksedem |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | | Problemem jest ograniczona skuteczność (odpowiedzi obiektywne – 40% chorych, czas przeżycia ogółem – 10-12 miesięcy) i toksyczność chemioterapii | Nie ma, leki są dostępne | Niezadowalająca skuteczność leczenia |
| Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | | Ograniczenie narażenia na działanie azbestu (czynnik przyczynowy międzybłoniaka), szybsze rozpoznawanie i zwiększenie odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, stosowanie bardziej skutecznego leczenia farmakologicznego w stadium zaawansowanym (np. immunoterapia). | Nie znam takich rozwiązań, choroba jest ciężka i trudna w leczeniu | Profilaktyka pierwotna; usuwanie azbestu z obszarów bytowania ludzi |
| Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii | | Nie dotyczy | Zubrod 1 to dość wyśrubowany warunek dla chorych z międzybłoniakiem płucnej | Leczenie powikłań immunoterapii; schorzenia autoimmunologiczne |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii | | Nie ma | Nie widzę | Immunoterapia nie powinna być stosowana u pacjentów z obecnością chorób autoimmunologicznych |
| Subpopulacja pacjentów, która mogłaby naibardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii | | Szczególne korzyści dotyczą chorych z typami nie-nabłonkowymi międzybłoniaka (mieszany – około 30% i mięsakowaty – około 15%) | Nie | Pacjenci z ekspresją PD-L1 > 1% mają większą korzyść w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu do pacjentów z PD-L1 < 1% |
| Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii | | Immunoterapia nie może być stosowana u chorych z przeciwwskazaniami do wykorzystywania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (np. współwystępujące choroby autoimmunologiczne, stosowanie kortykosteroidów) | Nie | Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi |
| Inne uwagi | | - | Brak | - |

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CHT – chemioterapia, IPI – ipilimumab, NIWO – nivolumab


3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.82), we wskazaniu C45.0 (międzybłoniak opłucnej) lub C45 (międzybłoniak) obecnie refundowane są leki w ramach katalogu C (poziom odpłatności: bezpłatnie) takie jak: bleomycyna, cisplatyna, doksorubicyna, gemcytabina, karboplatyna, pemetreksed, temozolomid (u dzieci do 18 r.ż.), winkrystyna oraz winorelbina.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii skojarzonej Opdivo i Yervoy wskazał skojarzone leczenie z zastosowaniem pemetreksedu ze związkami platyny tj. cisplatyną lub karboplatyną. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|---|--|
| Pemetreksed +cisplatyna oraz pemetreksed + karboplatyna | Zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego pemetreksed wskazany jest w skojarzeniu z cisplatyną do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (Pemetrexed Accord ChPL). Pemetreksed oraz związki platyny, tj. cisplatyna i karboplatyna są refundowane w Polsce w leczeniu międzybłoniaka opłucnej w ramach katalogu C. (...) Schematy leczenia oparte na pemetreksedzie i związkach platyny (cisplatyna i karboplatyna) mogą więc stanowić komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu. Jako komparatora dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uwzględniono monoterapii pemetreksedem, który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym powinien być stosowany w terapii skojarzonej.</i>  | Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów i aktualne Obwieszczenie MZ wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Niemniej, uwzględniając opinie ekspertów klinicznych Agencji, należy mieć na uwadze, iż wnioskowana terapia w niewie kim stopniu może zastąpić również najlepszą terapię wspomagającą BSC (ang. <i>best supportive care</i>), przy czym należy mieć na uwadze szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla leków Opdivo i Yervo, które mogą nie być spełnione przez większość pacjentów leczonych terapią objawową. Szczegóły omówiono pod tabelą. |

Skróty: BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, MZ – Ministerstwo Zdrowia

Zgodnie z opinią prof. Maciej Krzakowskiego ok. 30% pacjentów obecnie nie kwalifikuje się do chemioterapii i otrzymuje jedynie leczenie objawowe, a wg prof. Wiesława Bala jest to 100 pacjentów. Dwóch ekspertów ankietowanych przez Agencję – prof. Maciej Krzakowski i dr. hab. Robert Kieszko wskazali jednocześnie, iż 20% chorych niekwalifikujących się obecnie do chemioterapii, tj. pacjentów leczonych objawowo będzie można zakwalifikować do terapii z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Należy przy tym zauważyć, iż opinia prof. Krzakowskiego nie jest jednoznaczna w tym zakresie, gdyż w innym fragmencie opinii nie wskazał on informacji o przejmowaniu rynku BSC.

Analitycy Agencji zgłosili konieczność uwzględnienia BSC jako komparatora dla wnioskowanej terapii w ramach pisma wzywającego do uzupełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca powołał się na opinię NICE 2021, w której eksperci kliniczni, wskazali, że nieuwzględnienie najlepszej terapii wspomagającej jako komparatora dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest właściwym podejściem. Jako uzasadnienie w dokumencie wskazano, iż terapia systemowa I rzutu jest przeznaczona wyłącznie dla pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG. Takie też były kryteria kwalifikacji pacjentów do badania CheckMate743. Natomiast zgodnie ze stanowiskiem British Thoracic Oncology Group najlepsza opieka podtrzymująca nie jest przeznaczona dla sprawnych pacjentów, dla których byłaby ona uznana za nieakceptowalną lub nieetyczną.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

tylko nieliczni pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii będą kwalifikować się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|---|--|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia | <ul style="list-style-type: none"> Niezgodna z kryteriami włączenia lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub linii leczenia) Badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych z Chin lub Japonii. Mała liczebność populacji (<20 w grupie leczonych NIV+IPI) | Brak uwag |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z ChPL | <ul style="list-style-type: none"> Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (w tym badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią niwolumabem) Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce) | Brak uwag |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> Pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatiną | <ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia | Komentarz dotyczący wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA. |
| Punkty końcowe | <p><u>W ramach oceny skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji (PFS) odpowiedź na leczenie <p><u>W ramach oceny bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgon zdarzenie niepożądane związane z leczeniem ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem | <ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia Nieadekwatny cel badania Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia | Brak uwag |
| Typ badań | <p><u>Analiza efektywności klinicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania prospektywne badania z randomizacją badania z grupą kontrolną | <ul style="list-style-type: none"> Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków | Brak uwag |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-------------------|---|---|--------------------|
| Status publikacji | Publikacje pełnotekstowe. W przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne | <ul style="list-style-type: none"> Doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań) | Brak uwag |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim | <ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia | Brak uwag |

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)

W ramach analizy poszukiwano również badań dotyczących rzeczywistej praktyki, w których oceniano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych (nieoperacyjny, złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia).

W ramach przeglądu badań wtórnych włączano opracowania z cechami przeglądu systematycznego oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Dodatkowo przeszukano strony rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrialsregister.eu oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, WHO UMC, URPL). Badań wtórnych poszukiwano na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznej (NICE, SBU, CADTH, SMC, AWMMSG). W procesie wyszukiwania korzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych i wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie publikacji wtórnych zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i The Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 19.10.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym badań wtórnych wnioskodawcy zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy:

- NICE 2021 – opracowanie przedstawiające dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej;
- CADTH 2021 – celem opracowania była ocena efektów działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej;
- Petrelli 2021 – opracowanie mające na celu podsumowanie dostępnych danych literaturowych dotyczących skuteczności terapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) u chorych z rzadkimi nowotworami.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych do analizy głównej wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie CheckMate 743 porównujące stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT) w populacji dorosłych pacjentów (≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania CheckMate 743, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią (CHT), tj. pemetreksesem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatyną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.

Szczegółowa charakterystyka badania CheckMate 743 znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 18 Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|--|
| CheckMate 743 (Baas 2021, Peters 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb | <p>Typ badania:</p> <p>randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe (103 ośrodki w 21 krajach), badanie kliniczne III fazy, <i>open label</i></p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja*:</p> <ul style="list-style-type: none"> niwolumab (3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 2 tygodnie) ipilimumab (1 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 6 tygodni) <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna (75 mg/m² powierzchni ciała we wlewie dożylnym) lub karboplatyna (pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę) pemetreksesem (500 mg/m² powierzchni ciała) raz na 3 tyg. przez maksymalnie 6 21-dniowych cykli <p>Okres obserwacji (mediana):</p> <ul style="list-style-type: none"> 29,7 mies. [IQR: 26,7; 32,9] – z minimalnym okresem obserwacji 22,1 mies. i 19,8 mies. odpowiednio dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby Przedłużona obserwacja 43,1 mies. – z minimalnym okresem obserwacji 35,5 mies. dla przeżycia całkowitego. | <p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego (z lub bez chemioterapii), ECOG 0-1, jeśli była stosowana radioterapia paliatywna, musiała zostać ukończona na 2 tyg. lub więcej przed rozpoczęciem badania, bez pozostałości objawów toksyczności, choroba mierzalna za pomocą tomografii komputerowej zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi RECIST (mRECIST) dla międzybłoniaka płucnej**, dopuszczalni byli chorzy ze zmianami pozaopłucnowymi (węzłowe, podskórne i inne przerzuty MPM) z chorobą mierzalną na podstawie tomografii lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie), odstawienie kortykosteroidów lub przyjmowanie stałej lub malejącej dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę (lub jego odpowiedn ka) przez co najmniej 2 tyg. przed pierwszym leczeniem, dostępność próbki guza w celu testu ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PDL-1) <p>Wybrane kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie wcześniej chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, chemioterapii śródoperacyjnej lub bezpośrednio do jamy ciała stosowanej w leczeniu międzybłoniaka płucnej, radykalnej pneumotomii z radioterapią z modulacją intensywności lub bez niej lub radioterapii niepaliatywnej, nieokreślona histologia guzów, przerzuty do mózgu (chyba, że zostały wycięte lub były leczone radioterapią stereotaktyczną i bezobjawowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania), choroby autoimmunologiczne i stosowanie leków nakierunkowanych na kostymulację limfocytów T lub ścieżki punktów kontrolnych, współwystępujący międzybłoniak otrzewnej, osierdzia lub jąder; niewłaściwe funkcje hematologiczne, nerek lub wątroby, zakażenie wirusem HIV; objawowa choroba płuc, która może mieć wpływ na wykrywanie i postępowanie w przypadku podejrzenia toksyczności płuc związane z lekami, inne nowotwory wymagające jednoczesnego leczenia, pacjenci po przejściu nowotworu (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i nowotworów in situ), chyba że remisja została osiągnięta co najmniej 3 lata przed pierwszym podaniem leków (w badaniu) i żadne dodatkowe leczenie nie jest wymagane lub nie przewiduje się, że będzie konieczne w trakcie trwania badania. <p>Wiek pacjentów – mediana (IQR):</p> | <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS)[§] <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, wskaźnik kontroli choroby (radiograficzna ocena guza[#]), bezpieczeństwo <p>Eksploracyjne punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki zgłaszane przez chorego (obciążenie związane z objawami choroby i jakością życia) |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------|--|----------------|----------|------|------------------|----------|----------|---------------------|---------|---------|-------------------|---------|---------|-------------------------|---------|---------|--|----------|------|-----------------------------|----------|---------|-----------------------------------|---------|---|--|---------|-----|---------------------|-----------|----------|---------------|----------|---------|--|---------|--------|-------------------|--------|---------|-------------------|--------|--------|-----------------------|---|---------|-----------------|---------|-----|----------------|-----------|-----------|-----------------------|----------|----------|---------------------|-------------|-------------|-----------------|-----------|------------|-----------------|-------------|------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> NIV+IPI: 69 lat (65-75) CHT: 69 lat (62-75) <p>Liczba pacjentów (N=605):</p> <ul style="list-style-type: none"> NIV+IPI, n=303 CHT, n=302 <p>Typ nowotworu (n%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Histologia</th> <th>NIV+IPI:</th> <th>CHT:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Typ nabłonkowy</td> <td>229 (76)</td> <td>227 (75)</td> </tr> <tr> <td>• Typ nienabłonkowy</td> <td>74 (24)</td> <td>75 (25)</td> </tr> <tr> <td>– Typ mięsakowaty</td> <td>35 (12)</td> <td>36 (12)</td> </tr> <tr> <td>– Typ mieszany lub inny</td> <td>39 (13)</td> <td>39 (13)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poprzednie leczenie przeciwnowotworowe, n (%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>NIV+IPI:</th> <th>CHT:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Radioterapia[^]</td> <td>29 (10%)</td> <td>28 (9%)</td> </tr> <tr> <td>• Terapia systemowa^{^^}</td> <td>1 (<1%)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pacjenci, którzy przegrali leczenie n (%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>NIV+IPI</th> <th>CHT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Progresja choroby</td> <td>182 (61%)</td> <td>44 (16%)</td> </tr> <tr> <td>• Toksyczność</td> <td>59 (20%)</td> <td>24 (8%)</td> </tr> <tr> <td>• Zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem</td> <td>12 (4%)</td> <td>9 (3%)</td> </tr> <tr> <td>• Prośba pacjenta</td> <td>4 (1%)</td> <td>10 (4%)</td> </tr> <tr> <td>• Wycofanie zgody</td> <td>6 (2%)</td> <td>3 (1%)</td> </tr> <tr> <td>• Utrata z obserwacji</td> <td>0</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali poszczególne terapie po przerwaniu leczenia w badaniu CheckMate 743 (n%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kolejna terapia</th> <th>NIV+IPI</th> <th>CHT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Radioterapia</td> <td>23 (7,6%)</td> <td>28 (9,3%)</td> </tr> <tr> <td>• Leczenie operacyjne</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>3 (1,0%)</td> </tr> <tr> <td>• Terapia systemowa</td> <td>134 (44,2%)</td> <td>123 (40,7%)</td> </tr> <tr> <td>– Immunoterapia</td> <td>10 (3,3%)</td> <td>61 (20,2%)</td> </tr> <tr> <td>– Chemioterapia</td> <td>131 (43,2%)</td> <td>95 (31,5%)</td> </tr> </tbody> </table> | Histologia | NIV+IPI: | CHT: | • Typ nabłonkowy | 229 (76) | 227 (75) | • Typ nienabłonkowy | 74 (24) | 75 (25) | – Typ mięsakowaty | 35 (12) | 36 (12) | – Typ mieszany lub inny | 39 (13) | 39 (13) | | NIV+IPI: | CHT: | • Radioterapia [^] | 29 (10%) | 28 (9%) | • Terapia systemowa ^{^^} | 1 (<1%) | 0 | | NIV+IPI | CHT | • Progresja choroby | 182 (61%) | 44 (16%) | • Toksyczność | 59 (20%) | 24 (8%) | • Zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem | 12 (4%) | 9 (3%) | • Prośba pacjenta | 4 (1%) | 10 (4%) | • Wycofanie zgody | 6 (2%) | 3 (1%) | • Utrata z obserwacji | 0 | 1 (<1%) | Kolejna terapia | NIV+IPI | CHT | • Radioterapia | 23 (7,6%) | 28 (9,3%) | • Leczenie operacyjne | 1 (0,3%) | 3 (1,0%) | • Terapia systemowa | 134 (44,2%) | 123 (40,7%) | – Immunoterapia | 10 (3,3%) | 61 (20,2%) | – Chemioterapia | 131 (43,2%) | 95 (31,5%) | |
| Histologia | NIV+IPI: | CHT: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Typ nabłonkowy | 229 (76) | 227 (75) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Typ nienabłonkowy | 74 (24) | 75 (25) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| – Typ mięsakowaty | 35 (12) | 36 (12) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| – Typ mieszany lub inny | 39 (13) | 39 (13) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | NIV+IPI: | CHT: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Radioterapia [^] | 29 (10%) | 28 (9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Terapia systemowa ^{^^} | 1 (<1%) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | NIV+IPI | CHT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Progresja choroby | 182 (61%) | 44 (16%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Toksyczność | 59 (20%) | 24 (8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem | 12 (4%) | 9 (3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Prośba pacjenta | 4 (1%) | 10 (4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Wycofanie zgody | 6 (2%) | 3 (1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Utrata z obserwacji | 0 | 1 (<1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kolejna terapia | NIV+IPI | CHT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Radioterapia | 23 (7,6%) | 28 (9,3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Leczenie operacyjne | 1 (0,3%) | 3 (1,0%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Terapia systemowa | 134 (44,2%) | 123 (40,7%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| – Immunoterapia | 10 (3,3%) | 61 (20,2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| – Chemioterapia | 131 (43,2%) | 95 (31,5%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

* Najpierw podawano niwolumab, a następnie ipilimumab; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności, nie dłużej niż 2 lata; leczenie NIV+IPI można było kontynuować po progresji choroby, jeśli zostały spełnione wcześniej określone wymagania.

** mierzono co najmniej 1 zmianę w 2 pozycjach na 3 różnych poziomach

ocena za pomocą mRECIST dla zmian płucnowych i za pomocą RECIST 1.1 dla innych zmian

§ przeżycie całkowite definiowane jako czas od randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę

[^] radioterapia prowadzona jako leczenie paliatywne, w celu leczenia bólu lub profilaktycznego napromieniowania ścieżki w przypadku biopsji guza

^{^^} w wyniku nieprawidłowego spisu danych, jeden z chorych w grupie NIV+IPI przyjmował wcześniej przeciwnowotworową terapię systemową

AUC – pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, CHT – chemioterapia, ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, NIV+IPI – niwolumab + ipilimumab OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*), MPM – złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*) mRECIST – zmodyfikowane kryteria Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST – Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi w odniesieniu do zmian mierzalnych i niemierzalnych.

Tabela 19 Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

| Kategoria odpowiedzi | Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych |
|---|--|
| Ocena na podstawie zmian mierzalnych | |
| Całkowita odpowiedź (CR) | Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm |
| Częściowa odpowiedź (PR) | Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym |
| Stabilizacja choroby (SD) | Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby |
| Progresja choroby (PD) | Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany |
| Ocena na podstawie zmian niemierzalnych | |
| Całkowita odpowiedź (CR) | Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych |
| Progresja choroby (PD) | Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych |
| Niecałkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD) | Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych |

CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy, które posłużyły do analizy jakości życia w badaniu CheckMate 743.

Tabela 20 Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru jakości życia w badaniu CheckMate 743

| Kwestionariusz | Opis kwestionariusza | Definicja poprawy |
|---|---|---|
| EQ-5D-3L | EQ-5D jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ-5D-3L za pomocą 3-stopniowej skali (brak problemów (cyfra 1), umiarkowane problemy (cyfra 2), znaczne problemy (cyfra 3). EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. | Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. |
| Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) | Skala LCSS ocenia sześć głównych objawów związanych z nowotworami płuc i ich ogólny wpływ na niepokój związany z objawami, funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia. Składa się z dwóch skal: jednej wypełnianej przez chorego i drugiej (opcjonalnej) wypełnianej przez pracowników służby zdrowia (LCSS 2013). Skala LCSS Meso dostosowana jest do populacji chorych z międzyzłoniakiem. <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik ASBI służy do pomiaru obciążenia objawami związanymi z chorobą, które mierzy się w skali od 0 do 100. Wskaźnik 3 IGI służy do pomiaru obciążenia objawami związanymi z chorobą i jakości życia, które mierzy się w skali od 0 do 300. | |

EQ-5D-3L VAS – Wizualna skala analogowa prezentująca wynik europejskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level version Visual analog scale*), LCSS 3 IGI – Skala objawów raka płuca – wskaźnik globalny (ang. *Lung cancer symptom scale 3-item global index*), LCSS ASBI – Domena objawowo-specyficzna (ang. *Average Symptom Burden Index*) w skali LCSS

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analicycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania CheckMate 743 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. W przypadku większości domen stwierdzono niskie ryzyko popełnienia błędu. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „Selektywne raportowanie” określono jako nieznane (wynikało z braku zaślepienia badaczy i pacjentów, analiza obejmowała również punkty końcowe tj.: farmakokinetykę, biomarkery i immunogenność, które są w toku i nie były raportowane w badaniu).

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy

| Oceniany element | Metoda randomizacji | Ukrycie kodu randomizacji | Zaślepienie badaczy i pacjentów | Zaślepienie oceny efektów | Niekompletne dane | Selektywne raportowanie |
|------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|
| CheckMate 743 | Niskie | Niskie | Niejasne | Niskie | Niskie | Niejasne |

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania CheckMate 743 również za pomocą skali Jadada (3/5 punktów). Punkty odjęto ze względu na brak zaślepienia.

Ocenę jakości publikacji wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2.

Opracowanie wtórne CADTH 2021 charakteryzowało się umiarkowaną jakością, natomiast opracowania wtórne NICE 2021 i Petrelli 2021 niską jakością wg skali AMSTAR 2. W publikacjach NICE 2021 oraz Petrelli 2021 punkty odjęto z powodu nieprzedstawiania listy wykluczonych badań oraz braku przeprowadzenia metaanalizy danych. Publikacji CADTH 2012 punkt odjęto za brak przeprowadzenia metaanalizy danych. Szczegółowa ocena publikacji wtórnych znajduje się w rozdz. 4.1.4 AKL wnioskodawcy (tabela 9).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):

- *Badanie CheckMate 743 włączone do analizy to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), w związku z czym zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadada. Należy jednak zaznaczyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, OS) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Wytyczne Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration, FDA) z 2018 r. dotyczące wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych wskazują, że zaślepienie badania nie jest konieczne do oceny przeżycia całkowitego.*

Komentarz Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że zaślepienie badania może mieć wpływ na ocenę jakości życia chorych z zastosowaniem kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta. Z tego względu wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

- *Autorzy opracowania NICE z 2021 r. (NICE 2021) wskazują, że na brak zaślepienia próby w badaniu CheckMate 743, analogicznie jak w innych badaniach dla immunoterapii, mogą mieć wpływ względy etyczne i bezpieczeństwa. Różnice w mechanizmach działania różnych terapii mają wpływ na postępowanie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a zaślepienie badania może powodować potencjalne opóźnienia.*
- *Zgodnie z charakterystyką populacji w badaniu, w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem było więcej chorych w wieku 65-78 lat (51% vs 42%) i odpowiednio mniej chorych w wieku poniżej 65 lat (23% vs 32%) niż w grupie chorych przyjmujących chemioterapię. Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.*

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):

- *W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego pod kątem badań wtórnych, odnaleziono jedno opracowanie, w którym włączono randomizowane badanie CheckMate 743. Nie odnaleziono innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 2 publikacje (NICE 2021), które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.*

Komentarz Agencji:

Ostatecznie do przeglądu wnioskodawcy włączono 3 opracowania wtórne: NICE 2021, CADTH 2021 i Petrelli 2021.

- Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca nie przedstawił w analizie wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) w subpopulacjach pacjentów z podziałem na typ histologiczny guza, tj. typ nabłonkowy i nienabłonkowy. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszej AWA, którzy podkreślają znaczenie podtypu histologicznego guza w skuteczności terapii oraz fakt powoływania się zagranicznych agencji (NICE, G-BA i ZIN) na wyniki w podgrupach konieczne jest przedstawienie wspomnianych wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią (CHT), tj. pemetreksesem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatyną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) chorych z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia.

Wyniki badania CheckMate 743 przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji (mediana): 29,7 miesiąca (publikacja Baas 2021) i 43,1 miesiąca (publikacja Peters 2021).

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**Przeżycie całkowite (OS)**

Mediana przeżycia całkowitego podczas okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. w grupie chorych leczonych NIV+IPI wyniosła 18,1 mies. [95% CI: 16,8; 21,4], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 14,1 mies. [95% CI: 12,4; 16,2]. Analiza statystyczna wyników wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z grupą leczonych CHT o 26% (HR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,91], p=0,002).

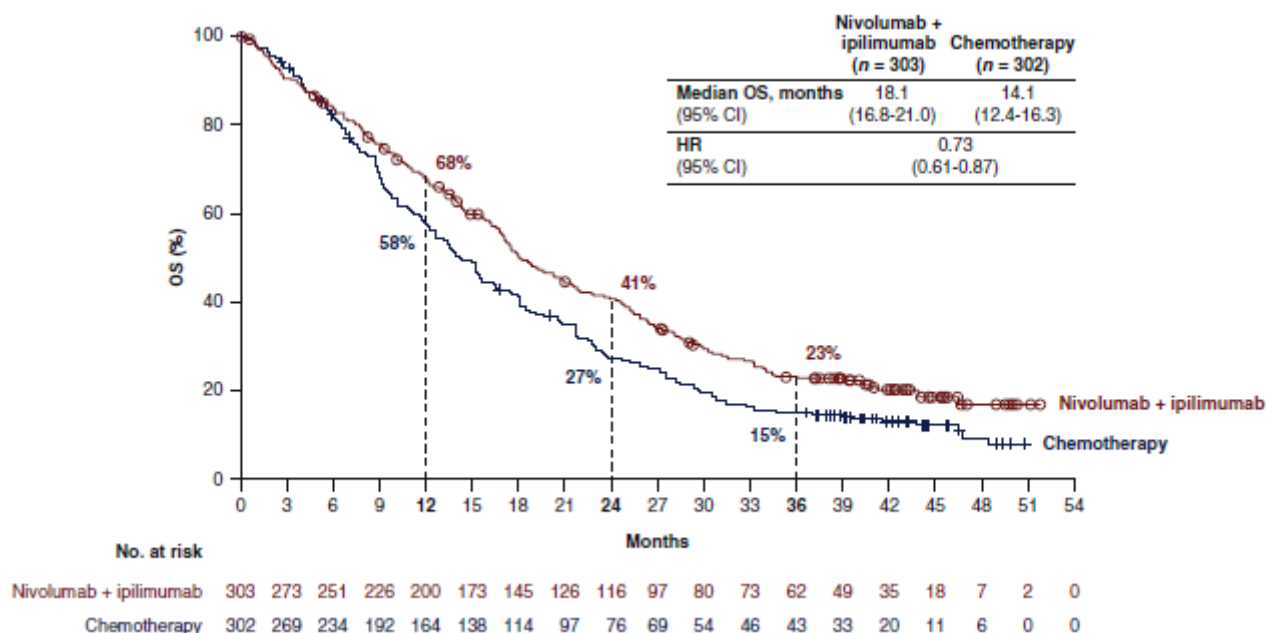
W okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies. (mediana) czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z grupą leczonych CHT był istotnie statystycznie dłuższy o 27% (HR=0,73 [95% CI: 0,61; 0,87]).

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS)

| Okres obserwacji (mediana) | NIV+IPI, mies., mediana [95% CI] | CHT, mies., mediana [95% CI] | HR [95% CI]* | Wartość p |
|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 29,7 mies. | 18,1 [16,8; 21,4] | 14,1 [12,4; 16,2] | HR=0,74 [0,60; 0,91] | 0,002 |
| 43,1 mies. | 18,1 [16,8; 21,0] | 14,1 [12,4; 16,3] | HR=0,73 [0,61; 0,87] | <0,05 |

*obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie odsetków podanych w publikacjach

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksesem + cisplatyna/karboplatyna)



Rysunek 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): NIV+IPI vs CHT

Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) po 1. roku wyniósł 68% w grupie pacjentów leczonych NIV+IPI w porównaniu z 58% dla grupy leczonej CHT. Po 2 i 3 latach wskaźnik OS wyniósł kolejno 41% i 23% w grupie badanej w porównaniu z 27% i 15% w grupie kontrolnej.

W zakresie przeżycia całkowitego pacjentów po roku, 2 i 3 latach analiza wykazała istotnie statystycznie większe szanse przeżycia w grupie chorych NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych chemioterapią (OR=1,54 [95%CI: 1,11; 2,15], p=0,01, 1,86 [95%CI: 1,32; 2,62], p=0,0004 i 1,72 [95%CI:1,13; 2,60], p=0,01).

Tabela 23 Przeżycie całkowite – przeżycie całkowite (OS) po roku, dwóch i trzech latach

| Punkt końcowy | NIV+IPI | | CHT | | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT [95%CI] |
|----------------|---------|----------|-----|----------|-----------------------------|------------------------------|-------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| OS po roku | 303 | 206 (68) | 302 | 175 (58) | 1,54 [1,11; 2,15], p=0,01 | 0,10 [0,02; 0,18], p=0,01 | 10 [6; 42] |
| OS po 2 latach | | 124 (41) | | 82 (27) | 1,86 [1,32; 2,62], p=0,0004 | 0,14 [0,006; 0,21], p=0,0003 | 8 [5; 16] |
| OS po 3 latach | | 70 (23) | | 45 (15) | 1,72 [1,13; 2,60], p=0,01 | 0,08 [0,02; 0,14], p=0,01 | 13 [7; 21] |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna)

Analiza w podgrupach ze względu na typ histologiczny guza – dane przedstawione na podstawie badania CheckMate 743 przez analityków Agencji

Mediana przeżycia całkowitego podczas okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. w grupie chorych z postacią nabłonkową guza, leczonych NIV+IPI wyniosła 18,7 mies. [95% CI: 16,9; 22,0], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 16,5 mies. [95% CI: 14,9; 20,5].

Mediana przeżycia całkowitego podczas okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. w grupie chorych z postacią nienabłonkową guza, leczonych NIV+IPI wyniosła 18,1 mies. [95% CI: 12,2–22,8], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 8,8 mies. [95% CI: 7,4; 10,2]. Analiza statystyczna wyników wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z grupą leczonych CHT (HR=0,46 [95% CI: 0,31; 0,68]).

Tabela 24 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) analiza w podgrupach – badanie CheckMate 743*

| Typ histologiczny guza | NIV+IPI, mies., mediana [95% CI] | CHT, mies., mediana [95% CI] | HR [95% CI] | Wartość p |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Mediana okresu obserwacji: 29,7 mies. | | | | |
| Postać nabłonkowa | 18,7 [16,9; 22,0] | 16,5 [14,9; 20,5] | 0,86 [0,69; 1,08] | ns |
| Postać nienabłonkowa | 18,1 [12,2; 22,8] | 8,8 [7,4; 10,2] | 0,46 [0,31; 0,68] | <0,05 |

* wyniki dotyczące analizy w podgrupach nie zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna)

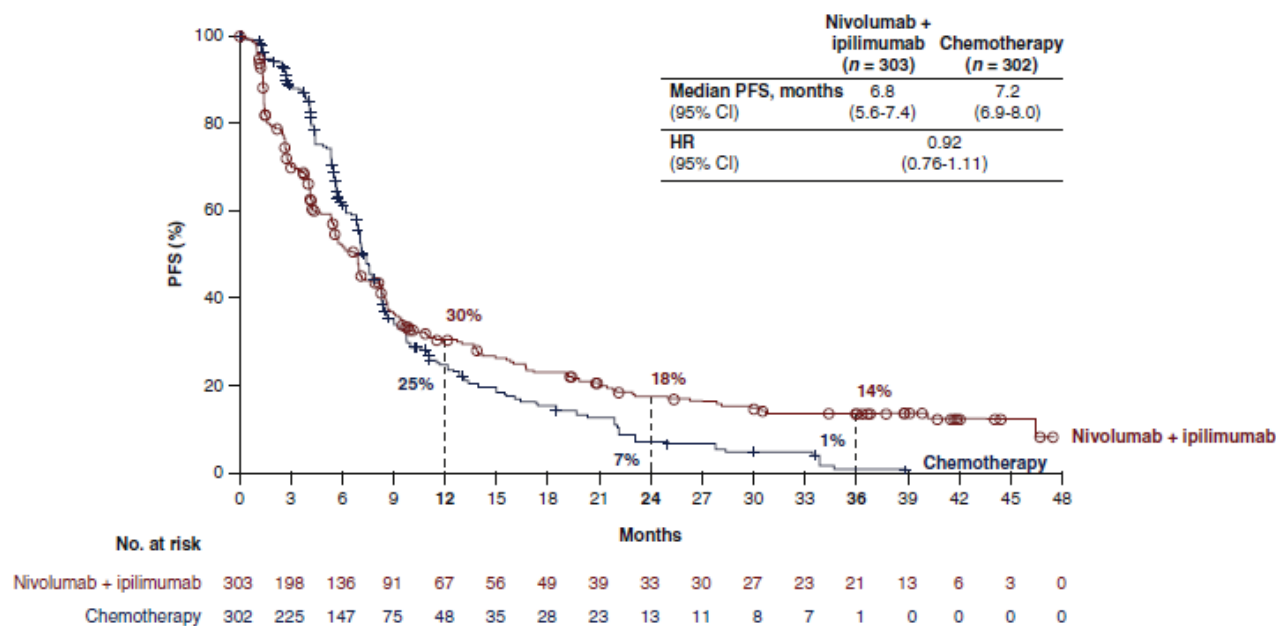
Przeżycie wolne od progresji

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonej NIV+IPI i w grupie przyjmującej CHT zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. (mediana), jak i 43,1 mies. (mediana). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIV+IPI wyniosła 6,8 mies. [95%CI: 5,6; 7,4], a w grupie CHT 7,2 mies. [95%CI: 6,9; 8,0]. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż krzywe Kaplana-Meiera ulegają przecięciu.

Tabela 25 Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji (PFS)

| Okres obserwacji (mediana) | NIV+IPI | CHT | NIV+IPI mies., mediana [95% CI] | CHT mies., mediana [95% CI] | HR [95% CI] | Wartość p |
|----------------------------|---------|-----|---------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------|
| | N | N | | | | |
| 29,7 mies. | 303 | 302 | 6,8 [5,6; 7,4] | 7,2 [6,9; 8,0] | 1,00 [0,82; 1,21] | ns |
| 43,1 mies. | | | 6,8 [5,6; 7,4] | 7,2 [6,9; 8,0] | 0,92 [0,76; 1,11] | ns |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), ns – brak istotności statystycznej (ang. *non significant*)



Rysunek 3 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS): NIV+IPI vs CHT

Odsetek chorych przeżywających bez progresji choroby

W okresie obserwacji o medianie równej 29,7 mies. w grupie chorych leczonych NIV+IPI wykazano istotnie statystycznie 2,5-krotnie większą niż w grupie chorych stosujących CHT szansę przeżycia bez progresji choroby po 2 latach (16% vs 7%; OR=2,52 [95%CI: 1,47; 4,32], p=0,0008).

W okresie obserwacji o medianie równej 43,1 mies. w grupie chorych przyjmujących NIV+IPI wykazano istotnie statystycznie ok. 3-krotnie większą niż w grupie chorych przyjmujących CHT szansę przeżycia bez progresji choroby po 2 latach (18% vs 7%; OR=2,97 [95%CI: 1,75; 5,05], p<0,0001) oraz 16-krotnie większą po 3 latach (14% vs 1%; OR=16,04 [95%CI: 4,91; 52,35], p<0,00001).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy przeżycia bez progresji choroby po roku zarówno dla okresu obserwacji (mediana) równego 29,7 mies., jak i 43,1 mies.

Tabela 26 Przeżycie wolne od progresji – % chorych przeżywających bez progresji choroby

| Punkt końcowy | NIV+IPI | | CHT | | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT [95%CI] |
|--|---------|---------|-----|---------|---|--|-------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| Mediana okresu obserwacji: 29,7 mies. | | | | | | | |
| PFS po roku | 303 | 91 (30) | 302 | 72 (24) | 1,37 [0,96; 1,97], p=ns | 0,06 [-0,01; 0,13], p=ns | n/d |
| PFS po 2 latach | | 48 (16) | | 21 (7) | 2,52 [1,47; 4,32], p=0,0008 | 0,09 [0,04; 0,13], p=0,0005 | 12 [8; 26] |
| Mediana okresu obserwacji: 43,1 mies. | | | | | | | |
| PFS po roku | 303 | 91 (30) | 302 | 76 (25) | 1,28 [0,89; 1,83], p=ns | 0,05 [-0,02; 0,12], p=ns | n/d |
| PFS po 2 latach | | 55 (18) | | 21 (7) | 2,97 [1,75; 5,05], p<0,0001 | 0,11 [0,06; 0,16], p<0,0001 | 9 [7; 17] |
| PFS po 3 latach | | 42 (14) | | 3 (1) | 16,04 [4,91; 52,35], <0,00001 | 0,13 [0,09; 0,17], p<0,00001 | 8 [6; 12] |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), n/d – nie dotyczy (ang. *not applicable*), ns – brak istotności statystycznej (ang. *non significant*)

Odpowiedź na leczenie

W okresie obserwacji o medianie równej 29,7 mies. odnotowano istotnie statystycznie mniejszą szansę występowania kontroli choroby w ramieniu pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem w porównaniu z grupą pacjentów stosujących standardową chemioterapię (OR=0,57 [95%CI: 0,38; 0,87], p=0,008).

Szansę wystąpienia progresji choroby raportowano ponad 4,5-krotnie częściej w grupie chorych stosujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=4,56 [95%CI: 2,48; 8,40], p<0,00001) (wynik IS).

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia:

- odpowiedzi na leczenie (OR=0,88 [95%CI: 0,64; 1,22], p=ns);
- częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=0,82 [95%CI: 0,59; 1,14], p=ns);
- choroby stabilnej (OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,15], p=ns);
- niecałkowitej odpowiedzi na leczenie i braku progresji choroby (OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,74], p=ns).

W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie istotność statystyczną wyniku uzyskano jedynie dla parametru RD.

Dla mediany okresu obserwacji równej 43,1 mies. nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą NIV+IPI a CHT w zakresie szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie (OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,15], p=ns) oraz szansy wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=0,75 [95%CI: 0,54; 1,03], p=ns). W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie istotność statystyczną wyniku uzyskano jedynie dla parametru RD.

Tabela 27 Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie

| Punkt końcowy | NIV+IPI | | CHT | | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT/NNH [95%CI] |
|--|---------|----------|-----|----------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| Mediana okresu obserwacji: 29,7 mies. | | | | | | | |
| Odpowiedź na leczenie | 303 | 120 (40) | 302 | 129 (43) | 0,88 [0,64; 1,22], p=ns | -0,03 [-0,11; 0,05], p=ns | n/d |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | | 5 (2) | | 0 (0) | 11,15 [0,61; 202,49], p=ns | 0,02 [0,001; 0,03], p=0,04 | 61 [32; 1 195] |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | | 115 (38) | | 129 (43) | 0,82 [0,59; 1,14], p=ns | -0,05 [-0,13; 0,03], p=ns | n/d |
| Choroba stabilna | | 112 (37) | | 125 (41) | 0,83 [0,60; 1,15], p=ns | -0,04 [-0,12; 0,03], p=ns | n/d |

| | | | | | | | |
|---|-----|----------|-----|----------|--|--|--------------|
| Niecałkowita odpowiedź na leczenie i brak progresji choroby | | 0 (0) | | 3 (1) | 0,14 [0,01; 2,74], p=ns | -0,01 [-0,02; 0,003], p=ns | n/d |
| Wskaźnik kontroli choroby | | 232 (77) | | 257 (85) | 0,57 [0,38; 0,87], p=0,008 | -0,09 [-0,15; -0,02], p=0,007 | 12 [4; 77] |
| Progresja choroby | | 55 (18) | | 14 (5) | 4,56 [2,48; 8,40], p<0,00001 | 0,14 [0,09; 0,18], p<0,00001 | 8 [6; 12] |
| Mediana okresu obserwacji: 43,1 mies. | | | | | | | |
| Odpowiedź na leczenie | | 120 (40) | | 133 (44) | 0,83 [0,60; 1,15], p=ns | -0,04 [-0,12; 0,03], p=ns | n/d |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 303 | 8 (3) | 302 | 0 (0) | 17,40 [1,00; 302,87], p=ns | 0,03 [0,01; 0,05], p=0,007 | 38 [22; 137] |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | | 112 (37) | | 133 (44) | 0,75 [0,54; 1,03], p=ns | -0,07 [-0,15; 0,01], p=ns | n/d |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), n/d – nie dotyczy (ang. *not applicable*), ns – brak istotności statystycznej (ang. *non significant*)

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Kontrolę choroby uzyskało 77% chorych stosujących NIV+IPI z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi 2,7 mies. [IQR: 1,45; 3,27] i 85% chorych stosujących CHT z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi równą 2,5 mies. [IQR: 1,41; 3,02].

W grupie pacjentów stosujących NIV+IPI mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u wszystkich chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wyniosła 11,0 mies. [95% CI: 8,1; 16,5], natomiast w grupie pacjentów stosujących chemioterapię standardową mediana wyniosła 6,7 mies. [95% CI: 5,3; 7,1].

Tabela 28 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji 29,7 mies. (mediana)

| Kohorta | N | n (%) | Czas do uzyskania odpowiedzi | | Czas trwania odpowiedzi | |
|---------|-----|----------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| | | | Mies., mediana [IQR] | Mies., mediana [95%CI] | | |
| NIV+IPI | 303 | 232 (77) | 2,7 [IQR: 1,45; 3,27] | 11,0 [95% CI: 8,1; 16,5] | | |
| CHT | 302 | 257 (85) | 2,5 [IQR: 1,41; 3,02] | 6,7 [95% CI: 5,3; 7,1] | | |

NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*)

W okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. (mediana) w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI wykazano istotnie statystycznie większą szansę odpowiedzi na leczenie trwającą co najmniej rok w porównaniu z pacjentami stosującymi CHT (OR=2,44 [95%CI: 1,44; 4,16], p=0,001) oraz istotnie statystycznie większą szansę odpowiedzi na leczenie trwającą co najmniej 2 lata (OR=5,51 [95%CI: 2,60; 11,69], p<0,00001).

Tabela 29 Analiza skuteczności – odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok i 2 lata dla okresu obserwacji 29,7 mies. (mediana)

| Punkt końcowy | NIV+IPI | | CHT | | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT [95%CI] |
|---|---------|---------|-----|---------|---|--|-------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | | | |
| Mediana okresu obserwacji: 29,7 mies. | | | | | | | |
| Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok | | 56 (18) | | 34 (11) | 2,44 [1,44; 4,16], p=0,001 | 0,20 [0,09; 0,32], p=0,0007 | 5 [4; 12] |
| Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej 2 lata | 303 | 38 (12) | 302 | 10 (3) | 5,51 [2,60; 11,69], p<0,00001 | 0,24 [0,14; 0,33], p<0,00001 | 5 [3; 7] |

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna)

[Redacted text block]

| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |

[Redacted text block]

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Czas do pogorszenia objawów związanych z chorobą oraz jakości życia

Stosowanie skojarzenia NIV+IPI wiązało się z IS opóźnieniem wystąpienia pierwszego pogorszenia jakości życia w skali EQ-5D-3L VAS oraz EQ-5D-3L UI w porównaniu z CHT oraz IS opóźnieniem czasu do ostatecznego pogorszenia we wszystkich skalach.

Tabela 32 Czas do pogorszenia objawów związanych z chorobą oraz jakości życia – badania CheckMate 743

| Punkt końcowy | HR [95%CI] |
|--|--------------------------|
| Czas do momentu wystąpienia pierwszego pogorszenia* | |
| LCSS-Meso ASBI | 0,82 [0,63; 1,08] |
| LCSS-Meso 3-IGI | 0,80 [0,61; 1,04] |
| EQ-5D-3L VAS | 0,76 [0,60; 0,95] |
| EQ-5D-3L UI [^] | 0,71 [0,57; 0,88] |
| Czas do ostatecznego pogorszenia** | |
| LCSS-Meso ASBI | 0,52 [0,36; 0,74] |
| LCSS-Meso 3-IGI | 0,61 [0,43; 0,86] |
| EQ-5D-3L VAS | 0,58 [0,45; 0,75] |
| EQ-5D-3L UI [^] | 0,65 [0,50; 0,84] |

* ang. *time to first deterioration* – czas od momentu randomizacji do momentu, kiedy wynik oceniany przez pacjenta w odpowiedniej skali osiągnął/przekroczył próg zdefiniowany jako pogorszenie

** ang. *time to definitive deterioration* – wszystkie kolejne oceny osiągają/przekraczają próg pogorszenia

[^] na podstawie norm Wielkiej Brytanii

EQ-5D-3L VAS – Wizualna skala analogowa prezentująca wynik europejskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych (ang. *European Quality of Life – 3 Dimensions – 3 level version Visual analog scale*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), LCSS 3 IGI – Skala objawów raka płuca – wskaźnik globalny (ang. *Lung cancer symptom scale 3-item global index*), LCSS ASBI – Domena objawowo-specyficzna (ang. *Average Symptom Burden Index*) w skali LCSS, UI – użyteczność (ang. *utility index*)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup.

Zgony

Dla mediany okresu obserwacji 29,7 mies. w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI zgony raportowano istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie pacjentów stosujących CHT (OR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p=0,02).

Zgony zaraportowano u 198 (66%) pacjentów w grupie NIV+IPI, natomiast w grupie pacjentów stosujących CHT zaraportowano 212 (75%) zgonów.

Tabela 33 Analiza bezpieczeństwa – zgony dla okresu obserwacji: 29,7 mies. (mediana)

| Punkt końcowy | NIV+IPI (N=300) | CHT (N=284) | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT [95%CI]* |
|---------------|--------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | | | |
| Zgony | 198 (66) | 212 (75) | 0,66 [0,46; 0,94], p=0,02 | -0,09 [0,16; 0,01], p=0,02 | 12 [7; 79] |

* wartość obliczona przez analityków Agencji na podstawie dostępnych danych

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), n/d – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenia występujące od momentu otrzymania 1 dawki leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W przedłużonym okresie obserwacji 43,1 mies. (mediana) nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. między analizowanymi grupami.

Dla mediany okresu obserwacji 29,7 mies. nie raportowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: 4. stopnia łącznie, 3. stopnia łącznie oraz 1. i 2. stopnia łącznie.

Analiza występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 4. w powyższym okresie wykazała istotnie statystycznie mniejszą szansę występowania neutropenii w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,59], p=0,01). W przypadku trombocytopenii IS różnicę na korzyść wnioskowanej terapii uzyskano jedynie dla parametru RD.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia zaobserwowano IS większą szansę wystąpienia w grupie stosującej NIV+IPI względem CHT:

- biegunki (OR=4,86 [95%CI: 1,06; 22,39], p=0,04)
- podwyższonego stężenia lipazy (OR=10,77 [95%CI: 1,38; 83,98], p=0,02).

Jednocześnie wykazano, że zastosowanie NIV+IPI w porównaniu z CHT było związane z istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia:

- anemii (OR=0,03 [95%CI: 0,004; 0,19], p=0,0004)
- astenii (OR=0,04 [95%CI: 0,002; 0,62], p=0,02)
- neutropenii (OR=0,03 [95%CI: 0,004; 0,20], p=0,0004).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. stopnia dla parametru OR, a jedynie dla parametru RD.

Stosowanie NIV+IPI w populacji pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej wiązało się z istotnie statystycznie częstszym niż w grupie pacjentów stosujących CHT występowaniem następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 1. i 2. stopnia:

- biegunka (OR=2,92 [95%CI: 1,68; 5,09], p=0,0001)
- świąd (OR=51,25 [95%CI: 7,02; 374,33], p=0,0001)
- wysypka (OR=2,76 [95%CI: 1,49; 5,12], p=0,001)
- niedoczynność tarczycy (OR=68,87 [95%CI: 4,20; 1130,36], p=0,03)
- podwyższone stężenie amylazy (OR=9,76 [95%CI: 1,24; 76,73], p=0,03).

W przypadku podwyższonego stężenia lipazy uzyskano IS różnicę na niekorzyść NIV+IPI jedynie w zakresie RD.

Jednocześnie wykazano, że zastosowanie NIV+IPI w porównaniu z CHT było związane z istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia:

- nudności (OR=0,21 [95%CI: 0,13; 0,33], p<0,00001)

- anemii (OR=0,05 [95%CI: 0,02; 0,13], p<0,00001)
- zmniejszonego apetytu (OR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,80], p=0,005)
- zaparć (OR=0,25 [95%CI: 0,13; 0,48], p<0,0001)
- wymiotów (OR=0,19 [95%CI: 0,09; 0,43], p<0,0001)
- trombocytopenii (OR=0,03 [95%CI: 0,002; 0,45], p=0,01)
- neutropenii (OR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,25], p=0,003).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj. astenii i zmęczenia.

Tabela 34 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

| Czas obserwacji (mediana) | Punkt końcowy | NIV+IPI (N=300) | CHT (N=284) | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT/NNH [95%CI] |
|---------------------------|--|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---|-----------------|
| | | n (%) | n (%) | | | |
| 43,1 mies. | AE związane z leczeniem | 240 (80) | 233 (97) | 0,88 [0,58; 1,33], p=ns | -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns | n/d |
| | AE związane z leczeniem stopnia 3.-4. | 93 (31) | 91 (32) | 0,95 [0,67; 1,35], p=ns | -0,01 [-0,09; 0,06], p=ns | n/d |
| 29,7 mies. | AE związane z leczeniem stopnia 4. Łącznie | 12 (4) | 18 (6) | 0,62 [0,29; 1,30], p=ns | -0,02 [-0,06; 0,01], p=ns | n/d |
| | – Trombocytopenia | 0 (0) | 6 (2) | 0,07 [0,004; 1,27], p=ns | -0,02 [-0,04; -0,003], p=0,02 | 48 [26; 314] |
| | – Neutropenia | 1 (<1) | 12 (4) | 0,08 [0,01; 0,59], p=0,01 | -0,04 [-0,06; -0,01], p=0,002 | 26 [16; 69] |
| | AE związane z leczeniem stopnia 3. Łącznie | 79 (26) | 73 (26) | 1,03 [0,71; 1,50], p=ns | 0,01 [0,06; 0,08], p=ns | n/d |
| | – Biegunka | 10 (3) | 2 (1) | 4,86 [1,06; 22,39], p=0,04 | 0,03 [0,004; 0,05], p=0,02 | 38 [20; 265] |
| | – Nudności | 1 (<1) | 7 (2) | 0,13 [0,02; 1,08], p=ns | -0,02 [-0,04; -0,002], p=0,03 | 47 [25; 468] |
| | – Anemia (niedokrwistość) | 1 (<1) | 32 (11) | 0,03 [0,004; 0,19], p=0,0004 | -0,11 [-0,15; -0,07], p<0,00001 | 10 [7; 14] |
| | – Wymioty | 0 (0) | 6 (2) | 0,07 [0,004; 1,27], p=ns | -0,02 [-0,04; -0,003], p=0,02 | 48 [26; 314] |
| | – Astenia | 0 (0) | 12 (4) | 0,04 [0,002; 0,62], p=0,02 | -0,04 [-0,07; -0,02], p=0,0006 | 24 [16; 56] |
| | – Podwyższone stężenie lipazy | 11 (4) | 1 (<1) | 10,77 [1,38; 83,98], p=0,02 | 0,03 [0,01; 0,06], p=0,004 | 30 [18; 92] |
| | – Zapalenie okrężnicy | 7 (2) | 1 (<1) | 6,76 [0,83; 55,30], p=ns | 0,02 [0,001; 0,04], p=0,04 | 50 [26; 718] |
| | – Podwyższone stężenie amylazy | 6 (2) | 0 (0) | 12,56 [0,70; 223,96], p=ns | 0,02 [0,003; 0,04], p=0,02 | 50 [26; 347] |
| | – Neutropenia | 1 (<1) | 31 (11) | 0,03 [0,004; 0,20], p=0,0004 | -0,11 [-0,14; -0,07], p<0,00001 | 10 [8; 15] |
| | AEs związane z leczeniem stopnia 1.-2. Łącznie | 148 (49) | 141 (50) | 0,99 [0,71; 1,37], p=ns | -0,003 [-0,08; 0,08], p=ns | n/d |
| | – Biegunka | 52 (17) | 19 (7) | 2,92 [1,68; 5,09], p=0,0001 | 0,11 [0,005; 0,16], p<0,0001 | 9 [6; 18] |
| | – Świąd | 46 (15) | 1 (<1) | 51,25 [7,02; 374,33], p=0,0001 | 0,15 [0,11; 0,19], p<0,00001 | 6 [5; 9] |
| – Wysypka | 40 (13) | 15 (5) | 2,76 [1,49; 5,12], p=0,001 | 0,08 [0,03; 0,13], p=0,0007 | 12 [7; 29] | |

| Czas obserwacji (mediana) | Punkt końcowy | NIV+IPI (N=300) | CHT (N=284) | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT/NNH [95%CI] |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------|--|---|-----------------|
| | | n (%) | n (%) | | | |
| | – Zmęczenie | 38 (13) | 50 (18) | 0,68 [0,43; 1,07], p=ns | -0,05 [-0,11; 0,01], p=ns | n/d |
| | – Niedoczynność tarczycy | 32 (11) | 0 (0) | 68,87 [4,20; 1130,36], p=0,003 | 0,11 [0,007; 0,14], p<0,00001 | 9 [7; 14] |
| | – Nudności | 29 (10) | 97 (34) | 0,21 [0,13; 0,33], p<0,00001 | -0,24 [-0,31; -0,18], p<0,00001 | 5 [4; 6] |
| | – Anemia (niedokrwistość) | 5 (2) | 70 (25) | 0,05 [0,02; 0,13], p<0,00001 | -0,23 [-0,28; -0,18], p<0,00001 | 5 [4; 6] |
| | – Zmniejszony apetyt | 27 (9) | 48 (17) | 0,49 [0,29; 0,80], p=0,005 | -0,08 [-0,13; -0,02], p=0,004 | 13 [8; 41] |
| | – Zaparcia | 12 (4) | 41 (14) | 0,25 [0,13; 0,48], p<0,0001 | -0,10 [-0,15; -0,06], p<0,0001 | 10 [7; 18] |
| | – Wymioty | 8 (3) | 35 (12) | 0,19 [0,09; 0,43], p<0,0001 | -0,10 [-0,14; -0,05], p<0,00001 | 11 [8; 19] |
| | – Astenia | 25 (8) | 32 (11) | 0,72 [0,41; 1,24], p=ns | -0,03 [-0,08; 0,02], p=ns | n/d |
| | – Podwyższone stężenie lipazy | 7 (2) | 0 (0) | 14,54 [0,83; 255,76], p=ns | 0,02 [0,01; 0,04], p=0,01 | 42 [24; 197] |
| | – Podwyższone stężenie amylazy | 10 (3) | 1 (<1) | 9,76 [1,24; 76,73], p=0,03 | 0,03 [0,01; 0,05], p=0,006 | 33 [19; 119] |
| | – Trombocytopenia | 0 (0) | 16 (6) | 0,03 [0,002; 0,45], p=0,01 | -0,06 [-0,08; -0,03], p<0,0001 | 18 [12; 35] |
| | – Neutropenia | 0 (0) | 28 (10) | 0,01 [0,001; 0,25], p=0,003 | -0,10 [-0,13; -0,06], p<0,00001 | 11 [8; 16] |

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), n/d – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*), ns – brak istotności statystycznej (ang. *non significant*)

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, skutkujące przy dowolnej dawce zgonem lub ryzykiem zgonu w czasie zdarzenia, hospitalizacją lub przedłużeniem hospitalizacji, trwałą lub znaczną niepełnosprawnością/niezdolnością oraz wadą wrodzoną/wadą płodu. Jako ciężkie zdarzenia niepożądane klasyfikowano również ważne zdarzenia medyczne, definiowane jako zdarzenia, które nie mogą bezpośrednio zagrażać życiu lub skutkować zgonem lub hospitalizacją, ale w oparciu o odpowiednią ocenę medyczną i naukową mogą zagrozić choremu lub wymagać interwencji, aby zapobiec innemu poważnemu skutkowi wymienionemu powyżej.

Analiza bezpieczeństwa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 29,7 mies. wykazała istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, w porównaniu z grupą CHT (OR=3,23 [95%CI: 1,93; 5,41], p<0,00001). Ponadto, w zakresie poszczególnych zdarzeń, wykazano, iż ciężkie zapalenie okrężnicy występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI niż w grupie pacjentów stosujących CHT (OR=18,54 [95%CI: 1,07; 320,10], p=0,04) (bardzo szeroki przedział ufności). Nie odnotowano IS różnic w zakresie reakcji związanej z infuzją/wlewem dożylnym oraz anemią w zakresie parametru OR, a jedynie RD.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3.-4. łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów przyjmujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=2,84 [95%CI: 1,59; 5,09], p=0,0004). Nie odnotowano IS różnic w zakresie zapalenia okrężnicy dla parametru OR, a jedynie RD.

W okresie obserwacji 43,1 mies. (mediana) wykazano istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3.-4. łącznie (OR=2,99 [95%CI: 1,68; 5,34], p=0,0002).

Tabela 35 Analiza bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

| Czas obserwacji (mediana) | Punkt końcowy | NIV+IPI (N=300) | CHT (N=284) | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNH [95%CI] |
|---------------------------|--|-----------------|-------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| | | n (%) | n (%) | | | |
| 29,7 mies. | Ciężkie AEs związane z leczeniem łącznie | 64 (21) | 22 (8) | 3,23 [1,93; 5,41], p<0,00001 | 0,14 [0,08; 0,19], p<0,00001 | 7 [5; 12] |
| | – Zapalenie okrężnicy | 9 (3) | 0 (0) | 18,54 [1,07; 320,10], p=0,04 | 0,03 [0,01; 0,05], p=0,004 | 33 [19; 103] |
| | – Reakcja związana z infuzją/wlewem dożylnym | 6 (2) | 0 (0) | 12,56 [0,70; 223,96], p=ns | 0,02 [0,003; 0,04], p=0,02 | 50 [26; 347] |
| | – Anemia (niedokrwistość) | 0 (0) | 6 (2) | 0,07 [0,004; 1,27], p=ns | -0,02 [-0,04; -0,003], p=0,02 | 48 [26; 314] |
| | Ciężkie AEs związane z leczeniem stopnia 3.-4. łącznie | 46 (15) | 17 (6) | 2,84 [1,59; 5,09], p=0,0004 | 0,09 [0,04; 0,14], p=0,0002 | 10 [7; 22] |
| | – Zapalenie okrężnicy | 7 (2) | 0 (0) | 14,54 [0,83; 255,76], p=ns | 0,02 [0,01; 0,04], p=0,01 | 42 [24; 197] |
| 43,1 mies. | Ciężkie AEs związane z leczeniem stopnia 3.-4. łącznie | 48 (16) | 17 (6) | 2,99 [1,68; 5,34], p=0,0002 | 0,10 [0,05; 0,15], p<0,0001 | 9 [6; 19] |

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), n/d – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*), ns – brak istotności statystycznej (ang. *non significant*)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. (mediana) szansa występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=1,59 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03) (szeroki przedział ufności dla NNH). W zakresie poszczególnych zdarzeń, zastosowanie NIV+IPI w porównaniu z CHT było związane z istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia anemii prowadzącej do przerwania leczenia (OR=0,04 [95%CI: 0,002; 0,67], p=0,03). Dla pozostałych zdarzeń wykazano IS jedynie dla parametru RD.

Zastosowanie NIV+IPI w porównaniu z CHT było związane z istotnie statystycznie większą szansą występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia 3. i 4. łącznie (OR=2,21 [95%CI: 1,28; 3,81], p=0,004).

W okresie obserwacji 43,1 mies. (mediana) wykazano istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI, w porównaniu z CHT szansę występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:

- jednym lekiem w schemacie łącznie (OR=1,59 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03)
- wszystkimi lekami w schemacie łącznie (OR=2,32 [95%CI: 1,38; 3,92], p=0,002)
- jednym lekiem w schemacie stopnia 3.-4. łącznie (OR=2,21 [95%CI: 1,28; 3,81], p=0,004)
- wszystkimi lekami w schemacie stopnia 3.-4. łącznie (OR=2,88 [95%CI: 1,53; 5,43], p=0,001).

Tabela 36 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

| Czas obserwacji (mediana) | Punkt końcowy | NIV+IPI (N=300) | CHT (N=284) | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT/NNH [95%CI] |
|---------------------------|---------------|-----------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| | | n (%) | n (%) | | | |

| Czas obserwacji (mediana) | Punkt końcowy | NIV+IPI (N=300) | CHT (N=284) | OR [95%CI], wartość p | RD [95%CI], wartość p | NNT/NNH [95%CI] |
|---------------------------|---|-----------------|-------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| | | n (%) | n (%) | | | |
| 29,7 mies. | AEs prowadzące do przerwania leczenia łącznie | 69 (23) | 45 (16) | 1,59 [1,05; 2,41], p=0,03 | 0,07 [0,01; 0,14], p=0,03 | 13 [7; 129] |
| | – Zapalenie okrężnicy | 7 (2) | 1 (<1) | 6,76 [0,83; 55,30], p=ns | 0,02 [0,001; 0,04], p=0,04 | 50 [26; 718] |
| | – Biegunka | 7 (2) | 0 (0) | 14,54 [0,83; 255,76], p=ns | 0,02 [0,01; 0,04], p=0,01 | 42 [24; 197] |
| | – Anemia (niedokrwistość) | 0 (0) | 11 (4) | 0,04 [0,002; 0,67], p=0,03 | -0,04 [-0,06; -0,02], p=0,001 | 21 [14; 43] |
| | – Astenia | 0 (0) | 6 (2) | 0,07 [0,004; 1,27], p=ns | -0,02 [-0,04; -0,003], p=0,02 | 48 [26; 314] |
| | Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3.-4. łącznie | 45 (15) | 21 (7) | 2,21 [1,28; 3,81], p=0,004 | 0,08 [0,03; 0,13], p=0,003 | 13 [7; 39] |
| | – Zapalenie okrężnicy | 7 (2) | 1 (<1) | 6,76 [0,83; 55,30], p=ns | 0,02 [0,001; 0,04], p=0,04 | 50 [26; 718] |
| 43,1 mies. | AEs prowadzące do przerwania leczenia jednym lekiem w schemacie łącznie | 69 (23) | 45 (16) | 1,59 [1,05; 2,41], p=0,03 | 0,07 [0,01; 0,14], p=0,03 | 13 [7; 129] |
| | AEs prowadzące do przerwania leczenia wszystkimi lekami w schemacie łącznie | 51 (17) | 23 (8) | 2,32 [1,38; 3,92], p=0,002 | 0,09 [0,04; 0,14], p=0,001 | 11 [7; 27] |
| | AEs prowadzące do przerwania leczenia jednym lekiem w schemacie stopnia 3.-4. łącznie | 45 (15) | 21 (7) | 2,21 [1,28; 3,81], p=0,004 | 0,08 [0,03; 0,13], p=0,003 | 13 [7; 39] |
| | AEs prowadzące do przerwania leczenia wszystkimi lekami w schemacie, stopnia 3.-4. łącznie | 39 (13) | 14 (5) | 2,88 [1,53; 5,43], p=0,001 | 0,08 [0,04; 0,13], p=0,0005 | 12 [7; 28] |

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NIV+IPI niwolumab + ipilimumab, CHT chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), n/d – nie dotyczy (ang. *not applicable*), NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*), ns – brak istotności statystycznej (ang. *non significant*)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie CheckMate 743 – informacje na podstawie dokumentu NICE 2021

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Analiza w podgrupach ze względu na typ histologiczny guza

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił jedynie wyniki dotyczące populacji ogólnej pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej (MPM), zdecydowano o przedstawieniu wyników skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w subpopulacji pacjentów z typem nabłonkowym i nienabłonkowym międzybłoniaka płucnej. Wyniki badań CheckMate 743 opracowano na podstawie danych odnalezionych w publikacji NICE 2021.

Wykazano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z nienabłonkowym MPM leczonych NIV+IPI w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią (HR=0,58 [95% CI: 0,38-0,90]). Natomiast u pacjentów z nabłonkowym typem MPM nie uzyskano IS różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych NIV+IPI w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię standardową (HR=1,14 [95% CI: 0,92-1,41]).

U pacjentów leczonych niwolumabem + ipilimumabem dłuższą medianę PFS odnotowano w podgrupie pacjentów z typem nienabłonkowym MPM w porównaniu z typem nabłonkowym (8,31 vs 6,18 miesiąca). Natomiast w grupie pacjentów stosujących standardową chemioterapię dłuższą medianę PFS osiągnięto w subpopulacji pacjentów z typem nabłonkowym w porównaniu z typem nienabłonkowym (7,66 vs 5,59 miesiąca).

Ponadto analitycy zidentyfikowali przegląd systematyczny opublikowany po dacie przeglądu wnioskodawcy, których skrótowy opis zaprezentowano w komentarzu do niniejszej analizy klinicznej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Opdivo

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej (n = 300), z minimalnym okresem obserwacji 22,1 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (43%), biegunka (31%), wysypka (30%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27%), nudności (24%), zmniejszenie łaknienia (24%), świąd (21%), zaparcie (19%) i niedoczynność tarczycy (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku:

- działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.;
- utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną, ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne, ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego.

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby, ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek, ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową.

W badaniach klinicznych zgłaszano również następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzewego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomyolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego.

Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomyoliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia.

Obserwowano również występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Informacje na podstawie ChPL Yervoy

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano zdarzenia niepożądane dotyczące serca oraz zatorowość płucną. Ipilimumab jest związany z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego, prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowała w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ipilimumabu.

Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne, ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek, ciężkie zapalenie wątroby oraz obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego.

Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową.

W badaniach klinicznych ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew, ciężką wysypkę, rzadkie przypadki SJS (Zespół Stevens-Johnsona) i TEN (toksyczna nekroliza naskórka), niektóre z przebiegiem śmiertelnym.

W badaniach klinicznych z różnymi dawkami i różnymi typami nowotworów zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, surowiczego odwarstwienia siatkówki i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego. U pacjentów z zapaleniem oka związanym z ipilimumabem obserwowano przemijającą utratę widzenia.

Po podaniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym.

EMA, URPL

Na stronach EMA, URPLWMiPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianych interwencji (produktu leczniczego Opdivo oraz Yervoy).

FDA

Odnaleziono komunikaty w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), w tym z 2017 r. dotyczące możliwości wystąpienia toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki oraz 3 komunikaty z 2021 r. dotyczące możliwości wystąpienia twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych lub martwiczego zapalenia powięzi po zastosowaniu niwolumabu.

Źródła: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu 21.03.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu 21.03.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (data dostępu 21.03.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu 21.03.2022 r.)

Odnaleziono komunikaty w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), w tym z 2017 r. dotyczącego możliwości wystąpienia toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki, oraz 2 komunikaty z 2021 r. dotyczące możliwości wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi oraz zespołu lizy guza po zastosowaniu ipilimumabu.

Źródła: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (data dostępu 21.03.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu 21.03.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu 21.03.2022 r.)

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka opłucnej u dorosłych chorych.

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania CheckMate 743, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią (CHT), tj. pemetreksesem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatiną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia.

Analiza skuteczności

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 743 w przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies. (mediana) czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z grupą leczonych CHT był istotnie statystycznie dłuższy o 27% (HR=0,73 [95% CI: 0,61; 0,87]). W zakresie przeżycia całkowitego pacjentów po roku, 2 i 3 latach wykazano istotnie statystycznie wyższe OS w grupie chorych stosujących NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych chemioterapią (OR=1,54 [95%CI: 1,11; 2,15], p=0,01, 1,86 [95%CI: 1,32; 2,62], p=0,0004 i 1,72 [95%CI:1,13; 2,60], p=0,01).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych NIV+IPI i w grupie pacjentów przyjmujących CHT zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. (mediana), jak i 43,1 mies. (mediana). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIV+IPI wyniosła 6,8 mies. [95%CI: 5,6; 7,4], a w grupie chorych CHT 7,2 mies. [95%CI: 6,9; 8,0].

W okresie obserwacji o medianie równej 29,7 mies. odnotowano istotnie statystycznie mniejszą szansę występowania kontroli choroby w ramieniu pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem w porównaniu z grupą pacjentów stosujących standardową chemioterapię (OR=0,57 [95%CI: 0,38; 0,87], p=0,008). Jednocześnie szansę wystąpienia progresji choroby raportowano ponad 4,5-krotnie częściej w grupie chorych stosujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=4,56 [95%CI: 2,48; 8,40], p<0,00001) (wynik IS).

W badaniu niezależnie od ocenianego okresu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą NIV+IPI a CHT w zakresie występowania odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Należy zaznaczyć, że większość pacjentów (76% w grupie NIV+IPI i 75% w grupie CHT) badania CheckMate 743 stanowili chorzy z potwierdzonym międzybłoniakiem o typie nabłonkowym. Według opinii eksperta ankietowanego na potrzeby niniejszej AWA prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej największe korzyści terapeutyczne ze stosowania terapii niwolumabem i ipilimumabem osiągną pacjenci z typem nienabłonkowym międzybłoniaka opłucnej. Potwierdzają to wyniki analizy skuteczności w podgrupach, gdzie wykazano IS różnicę na korzyść skojarzenia NIV+IPI w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z nie nabłonkowym MPM (HR=0,46 [95% CI: 0,31; 0,68], p<0,05).

Analiza bezpieczeństwa

Dla mediany okresu obserwacji 29,7 mies. w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI zgony raportowano istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie pacjentów stosujących CHT (OR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p=0,02). Zgony zaraportowano u 198 (66%) pacjentów w grupie NIV+IPI, natomiast w grupie pacjentów stosujących CHT zaraportowano 212 (75%) zgonów.

W przedłużonym okresie obserwacji 43,1 mies. (mediana) nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem między analizowanymi grupami.

Dla mediany okresu obserwacji 29,7 mies. nie raportowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: 4. stopnia łącznie, 3. stopnia łącznie oraz 1. i 2. stopnia łącznie.

Analiza występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 4. w powyższym okresie wykazała istotnie statystycznie mniejszą szansę występowania neutropenii w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,59], p=0,01).

W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. stopnia IS częściej w grupie NIV+IPI występowała biegunka i podwyższone stężenie lipazy, natomiast IS rzadziej występowała anemia, astenia i neutropenia.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 29,7 mies. wykazano istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, w porównaniu z grupą CHT (OR=3,23 [95%CI: 1,93; 5,41], p<0,00001). Ponadto wykazano, iż ciężkie zapalenie okrężnicy występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI niż w grupie pacjentów stosujących CHT (OR=18,54 [95%CI: 1,07; 320,10], p=0,04). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3.-4. również była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów przyjmujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=2,84 [95%CI: 1,59; 5,09], p=0,0004).

W okresie obserwacji 43,1 mies. (mediana) wykazano istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3.-4. łącznie (OR=2,99 [95%CI: 1,68; 5,34], p=0,0002).

Jednocześnie w okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. (mediana) szansa występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=1,59 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03). Wyniki uzyskane dla dłuższego okresu obserwacji potwierdziły uzyskane wcześniej wyniki.

Ograniczenia analizy:

Do ograniczeń badania należy jego otwarty charakter, co może mieć wpływ na wyniki jakości życia, które były oceniane za pomocą kwestionariuszy. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił w analizie wyników analizy w podgrupach ze względu na typ histologiczny guza. Niemniej wyniki te zostały uzupełnione przez analityków Agencji na podstawie publikacji NICE 2021.

Przeglądy systematyczne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań wtórnych wnioskodawca do AKL włączył 3 publikacje NICE 2021, CADTH 2021 i Petrelli 2021.

Celem opracowania NICE 2021 była ocena stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Opracowanie NICE 2021 oparto na badaniu CheckMate 743. Autorzy opracowania NICE zwrócili uwagę na projekt badania i zaślepienia badaczy i pacjentów. Zwrócono uwagę, że brak zaślepienia w badaniu CheckMate 743 jest zasadne, ze względu na dobro pacjentów związane z zdarzeniami niepożądanymi, które mogą różnić się ze względu na różne mechanizmy działania terapii. W przypadku zaślepienia postępowanie w przypadku zdarzeń niepożądanych byłoby potencjalnie opóźnione lub szkodliwe dla pacjenta. Ponadto zwrócono uwagę, że dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) nie są w pełni dojrzałe, więc przewidywana długoterminowa, trwała korzyść dla OS z podwójnej immunoterapii niwolumabem + ipilimumabem jest nadal niepewna. Należy jednak zaznaczyć, że w publikacji NICE 2021 autorzy powołują się jedynie na wyniki z okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. (mediana). Autorzy publikacji NICE 2021 zwracają również uwagę, że schemat NIV+IPI ma szansę zastąpić standardową chemioterapię opartą na skojarzeniu: pemetreksed + cisplatyna lub karboplatyna w leczeniu pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

Celem opracowania CADTH 2021 była ocena niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych: MEDLINE i Embase. Przeprowadzono również wyszukiwanie literatury niepublikowanej komercyjnie. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na badaniu CheckMate 743. Autorzy opracowania zwracają uwagę, że wyniki dotyczące jakości życia pacjentów wiążą się z niepewnością. Zaznaczono, że wyniki te miały charakter eksploracyjny i minimalna kliniczna różnica dla skali LCSS-Meso nie została zwalidowana w populacji pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Eksperti kliniczni zwrócili uwagę, że ocena jakości życia u pacjentów z MPM jest trudna do zmierzenia,

ze względu na wiele czynników mający wpływ na wyniki badania. Ponadto niewielka liczba pacjentów pozostałych w badaniu i włączonych do analiz w późniejszych punktach czasowych oceny (którzy w związku z tym mają lepsze HRQoL) prawdopodobnie nie może reprezentować wszystkich pacjentów zrandomizowanych w badaniu. Ponadto zauważono, że brak zaślepienia może wpływać na ocenę wyników jakości życia i bezpieczeństwa, ponieważ wiedza pacjenta lub badacza na temat przydziału do grupy interwencji lub kontrolnej mogła mieć wpływ na ocenę i raportowanie tych wyników. CADTH biorąc pod uwagę dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) uznało, że wyniki OS prawdopodobnie odzwierciedlają korzyści płynące z zastosowania immunoterapii w tej populacji pacjentów i uznano je za klinicznie znaczące. Należy zaznaczyć, że w publikacji CADTH 2021 autorzy powołują się jedynie na wyniki z okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. (mediana).

Celem opracowania wtórnego Petrelli 2021 było podsumowanie dostępnych danych literaturowych dotyczących skuteczności terapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) u chorych z rzadkimi nowotworami. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych: MEDLINE i Embase. Do przeglądu włączono 62 badania, w tym badanie CheckMate 743. W ramach przeglądu systematycznego nie zostały zidentyfikowane inne badania oceniające niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Autorzy opracowania Petrelli 2021 zaznaczyli, że terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem może być uznana jako nowy standard leczenia pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia.

W dniu 30.06.2022 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W ramach wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny Strback 2022.

Celem publikacji Strback 2022 było przedstawienie przeglądu najbardziej istotnych danych badań klinicznych dotyczących strategii leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej (MPM), z uwzględnieniem immunoterapii, szczepionek i terapii CAR-T. Przegląd przeprowadzono w bazie PubMed, przeszukano również stronę Clinicaltrials.gov. Do przeglądu systematycznego włączono 24 opracowania i 12 badań klinicznych w tym badanie CheckMate 743 (publikacja Baas 2021). Wyniki oraz wnioski badania CheckMate 743 opublikowane w przeglądzie systematycznym Strback 2022 są zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie. Autorzy przeglądu podkreślili, że badania kliniczne takie jak CheckMate 743 odegrały zasadniczą rolę we wprowadzeniu immunoterapii do praktyki klinicznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetreksesem w połączeniu ze związkami platyny – cisplatyną lub karboplatiną w leczeniu dorosłych pacjentów w pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzyzłoniaka płucnej.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, *ang. cost-utility analysis*) i dodatkowo analizę kosztów-efektywności (CEA, *ang. cost effectiveness analysis*).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię niwolumabem (NIV) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) porównano z chemioterapią standardową, tj. pemetreksesem (PEM) w połączeniu ze związkami platyny – cisplatyną (CIS) lub karboplatiną (KAR).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia), ponieważ perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą NFZ (pacjent nie ponosi żadnych kosztów leczenia, ze względu na wnioskowany sposób finansowania leków (tj. program lekowy).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywoćniemu.

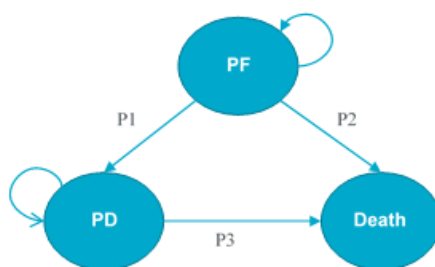
Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model globalny podzielonego przeżycia (PSM, *ang. partitioned survival model*) wykonany w Microsoft Excel, który jest zaadaptowaną do warunków polskich wersją modelu przygotowanego przez firmę Parexel. Polskie dane wykorzystane w modelu obejmują koszty jednostkowych terapii, koszty podawania leków, koszty monitorowania, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych i koszty opieki paliatywnej.

Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek.



Rysunek 4 Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

Model ekonomiczny Markowa uwzględnia 3 stany zdrowia:

- stan wolny od progresji (PF, ang. *progression-free*) – zdefiniowany jako stan, w którym chorzy ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (MPM, ang. *malignant pleural mesothelioma*) leczeni są schematami z I linii leczenia (NIV+IPI lub CHT),
- stan progresji (PD, ang. *progressed disease*),
- zgon.

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od progresji choroby, z którego pacjent może następnie przejść do stanu progresji lub do stanu zgonu. Stany zdrowia wyróżnione w modelu odpowiadają punktom końcowym: przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji ocenianym w randomizowanym badaniu klinicznym CheckMate 743 (Baas 2021, mediana okresu obserwacji 29,7 mies.).

Czas trwania leczenia w modelu wyznaczono na podstawie danych dotyczących czasu trwania leczenia (ang. *duration of treatment*) z badania.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień (7 dni). Długość cyklu została dostosowana do uwzględnionych w analizie terapii. W modelu zaimplementowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono charakterystykę początkową populacji z badania CheckMate 743. Model uwzględnia dane obejmujące: wiek początkowy, powierzchnię ciała, masę ciała i udział mężczyzn w populacji chorych.

W poniższej tabeli zestawiono wartości głównych parametrów początkowych przyjętych w modelu.

Tabela 37 Charakterystyka wyjściowa pacjentów na podstawie badania CheckMate 743

| Parametr | Wartość parametru | Źródło |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Wiek początkowy (średnia, lata) | 68,2 | CheckMate 743 |
| Odsetek płci męskiej | 77,2%* | |
| Powierzchnia ciała (m ²) | 1,82 | |
| Masa ciała (kg) | 80,0 | Założenie wnioskodawcy** |

*odnaleziono różnice w wersji papierowej analizy wnioskodawcy, a modelem elektronicznym, w niniejszej tabeli podano wartości zgodne z modelem (wartość wskazana w AE Wnioskodawcy, w wersji papierowej – 78,2%)

**średnią masę ciała przyjęto, tak aby miesięczna dawka niwolumabu była zgodna z ChPL (360 mg co 3 tygodnie) - przyjęte dawkowanie nie wpływa wówczas na koszt terapii w ramieniu interwencji

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwo przejścia między stanami w modelu wyznaczono na podstawie danych klinicznych dotyczących progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) pochodzących z uwzględnionego w AKL badania CheckMate 743 (publikacja Baas 2021 – mediana okresu obserwacji 29,7 mies.). Parametryczne krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (KM), dopasowano do danych pochodzących z badania CheckMate 743. Ekstrapolowano wyniki przeżycia poza horyzont czasowy badania (okres obserwacji jest krótszy niż horyzont czasowy analizy).

Wybór krzywych najlepiej opisujących OS i PFS oparto o szereg analiz, które omówiono poniżej.

Skuteczność kliniczna

- Przeżycie całkowite

Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentów leczonych schematem NIV+IPI porównaniu z grupą CHT (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002).

Przy wyborze parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego przeprowadzono test korelacji Grambscha i Therneaua, który nie odrzucił założenia proporcjonalnego hazardu ($p=0,34$), jednocześnie przeprowadzono wizualną ocenę wykresu reszt Schoenfelda, która wykazała nieproporcjonalność efektów. Niezależne modele zostały uznane przez ekspertów za najbardziej odpowiednie do modelowania OS zważywszy na odmienny mechanizm działania i kinetykę przeżycia pacjentów leczonych immunoterapią w porównaniu do pacjentów stosujących chemioterapię standardową.

W grupie CHT w analizie podstawowej najlepsze dopasowanie krzywej do danych z badania według kryterium informacyjnego Akaikego (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) uzyskano dla rozkładu gamma. Natomiast w grupie NIV+IPI najlepsze dopasowanie wykazano dla rozkładu Weibulla, jednak z powodu braku danych dla immunoterapii w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, eksperci uznali, że jako punkt odniesienia przy wyborze krzywej, należy wykorzystać dane z badania MAPS (Zalcman 2016) i rejestru SEER (ang. Surveillance, Epidemiology, and End Results) National Cancer Institute. Badanie Zalcman 2016 stanowi źródło informacji na temat OS i PFS u pacjentów leczonych schematem PEM + CIS, natomiast program SEER prezentuje dane na temat chorób nowotworowych wśród populacji USA. W wyniku analizy tych danych ostatecznie w grupie NIV+IPI w analizie podstawowej wybrano rozkład log-logistyczny, który charakteryzował się lepszym dopasowaniem zgodnie z kryteriami AIC i BIC. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości uwzględniając rozkład log-normalny i krzywą sklejaną szans z 1 węzłem.

Z uwagi na fakt, że ekstrapolowana śmiertelność była poniżej ogólnej śmiertelności populacji, zastosowano korektę przeżycia całkowitego polegającą na przyjęciu śmiertelności równej ogólnej śmiertelności w populacji w danym wieku.

- Przeżycie wolne od progresji choroby

Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby wykazała porównywalne ryzyko progresji w obu analizowanych grupach (HR=1,00 [95%CI: 0,82; 1,21], $p=ns$) (Baas 2021). Wizualna ocena proporcjonalności efektów leczenia wykazała, że założenie o istnieniu proporcjonalności nie jest spełnione (nieliniowość, krzyżowanie się krzywych). Wynik testu korelacji Grambscha i Therneaua także potwierdził odrzucenie hipotezy zerowej proporcjonalności ($p<0,001$). Na podstawie tych obserwacji w modelowaniu PFS zastosowano niezależne krzywe parametryczne dopasowane osobno do wyników obu analizowanych grup.

Zgodnie z kryteriami AIC i BIC najlepiej dopasowanym modelem przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chemioterapii (PEM + CIS/KAR) jest krzywa sklejana szans z 2 węzłami oraz krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami. Analizując przeżycie w różnych przełomowych punktach rozkładów PFS w ramieniu chemioterapii z oszacowaniami z badania CheckMate743 i badania MAPS zweryfikowano pewne różnice w przeżywalności po 2 latach leczenia. Stwierdzono, że najlepiej dopasowaną krzywą, obrazującą podobne przeżycie po 6 miesiącach i po roku w porównaniu z badaniem CheckMate 743 jest krzywa sklejana szans z 2 węzłami, która jednak, może nieco zawyżać przeżycie bez progresji po 2 latach w porównaniu z badaniem CheckMate 743. Pozostałe krzywe pomimo lepszego dopasowania odrzucono z uwagi na nieznacznie przeszacowane PFS w 2. roku. W oparciu o te wnioski w analizie podstawowej w grupie CHT wybrano rozkład log-logistyczny, z uwagi na niewielką różnicę w przeżywalności do 1. roku w porównaniu z danymi z badań CheckMate 743 i MAPS.

W oparciu o powyższe założenia podjęto próbę dopasowania odpowiednich krzywych w grupie wnioskowanej interwencji (NIV + IPI). Wykazano, że zgodnie z kryteriami AIC i BIC najlepiej dopasowanymi modelami przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chemioterapii są rozkład gamma oraz rozkład log-logistyczny. Podjęto dodatkowe próby dostosowania krzywych przeżycia poza okresem obserwacji w badaniach, by upewnić się, że uzyskane oszacowania przeżycia były wiarygodne i zwalidowane. Jeśli PFS był większy niż OS w dowolnym momencie zakładano, że PFS jest równoważny z OS, by uniknąć klinicznie nieprawdopodobnego scenariusza. W toku analizy danych odrzucono rozkład Gompertza oraz krzywą sklejaną szans z 1 węzłem, które były znacznie lepiej ocenianymi rozkładami jednak ich przyjęcie byłoby klinicznie nieprawdopodobne. Ostatecznie w analizie podstawowej z uwagi na niższe szacunki w porównaniu do krzywej sklepanej szans z 1 węzłem i ściśle dopasowanie do danych z badania CheckMate 743, wybrano rozkład uogólniony gamma.

Czas leczenia

Na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 743 wnioskodawca przyjął, że leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem można przyjmować nie dłużej niż 2 lata, natomiast terapię pemetreksesem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną zaleca się stosować maksymalnie przez sześć 21 - dniowych cykli.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W modelu utrata użyteczności oraz koszt zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w 1 cyklu wszystkim pacjentom. Jednocześnie są one zależne od czasu trwania zdarzenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości wystąpienia oraz czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występujące z częstością co najmniej 2% na podstawie badania CheckMate 743.

Tabela 38 Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjętych w modelu oraz ich czas trwania na podstawie badania CheckMate 743

| Zdarzenie niepożądane | Czas trwania zdarzenia (dni)* | NIV+IPI | CHT | Źródło |
|------------------------------|-------------------------------|---------|----------|-----------------------|
| Neutropenia | 30,03 | 0,70%** | 15,10%** | Badanie CheckMate 743 |
| Anemia | | 0,30%** | 11,30%** | |
| Biegunka | 19,50 | 3,30% | 0,70% | |
| [redacted] | [redacted] | 0,00% | 4,20% | [redacted] |
| Podwyższone stężenie lipazy | - | 4,30% | 0,40% | Badanie CheckMate 743 |
| Trombocytopenia | 30,03 | 0,70% | 3,50% | |
| Nudności | 19,50 | 0,30% | 2,50% | |
| Wymioty | | 0,00% | 2,10% | |
| Podwyższone stężenie amylazy | - | 2,30% | 0,00% | |
| Leukopenia | 30,03 | 0,00% | 2,80% | |

Skróty: CHT – chemioterapia, NIV+IPI – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

*założenie wnioskodawcy

**zidentyfikowano różnice w wersji papierowej analizy wnioskodawcy, a modelem elektronicznym, w niniejszej tabeli podano wartości zgodne z modelem

Użyteczności stanów zdrowia

| [redacted] | [redacted] | |
|------------|------------|------------|
| | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

W modelu uwzględniono także utratę użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak dostępnych w literaturze danych dotyczących złośliwego międzybłoniaka opłucnej, wartości użyteczności przyjęto na podstawie odpowiednich publikacji dotyczących pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLS, ang. *non-small cell lung cancer*). W przypadku zdarzeń niepożądanych, dla których nie odnaleziono wartości utraty użyteczności w literaturze, założono utratę użyteczności równą 0. W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności zastosowane w modelu.

Tabela 40 Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

| Zdarzenie niepożądane | Utrata użyteczności (SE) | Źródło |
|-----------------------|--------------------------|--------------|
| Neutropenia | 0,090 (0,015) | Nafees 2008 |
| Anemia | 0,125 (0,013) | Lloyd 2008 |
| Biegunka | 0,047 (0,016) | Nafees 2008 |
| Astenia | 0,073 (0,018) | Nafees 2008* |

| Zdarzenie niepożądane | Utrata użyteczności (SE) | Źródło |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Podwyższone stężenie lipazy | 0,000 (0,000) | Założenie wnioskodawcy** |
| Trombocytopenia | 0,184 (0,018) | Attard 2014 |
| Nudności | 0,048 (0,016) | Nafees 2008 |
| Wymioty | 0,048 (0,016) | |
| Podwyższone stężenie amylazy | 0,000 (0,000) | Założenie wnioskodawcy** |
| Leukopenia | 0,090 (0,016) | Nafees 2008*** |

Skróty: SE – błąd standardowy

*założono jak dla zmęczenia

** w przypadku zdarzeń niepożądanych, dla których nie odnaleziono wartości utraty użyteczności w literaturze, założono utratę użyteczności równą 0

***założono jak dla neutropenii

Wartości spadków użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych skorygowano następnie o czas trwania zdarzeń niepożądanych. Otrzymane wartości po korekcie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41 Czas trwania zdarzeń niepożądanych i skorygowane wartości użyteczności

| Zdarzenie niepożądane | Utrata użyteczności* | Źródło |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Neutropenia | 0,0074 | Badanie CheckMate 743 |
| Anemia | 0,0103 | |
| Biegunka | 0,0025 | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Podwyższone stężenie lipazy | n/a | Badanie CheckMate 743 |
| Trombocytopenia | 0,0151 | |
| Nudności | 0,0026 | |
| Wymioty | | |
| Podwyższone stężenie amylazy | n/a | |
| Leukopenia | 0,0074 | |

*z uwzględnieniem czasu trwania zdarzenia niepożądanego

Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji

Na podstawie badania CheckMate 743 przyjęto, że 44% chorych leczonych w I linii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 41% pacjentów stosujących w I linii leczenia chemioterapię, w przypadku niepowodzenia tych terapii otrzyma kolejną systemową terapię przeciwnowotworową.

| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej CUA uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne istotne z punktu widzenia płatnika:

- koszty wnioskowanej technologii i komparatora,
- koszty leków stosowanych w II linii leczenia,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

Geny wnioskowanych technologii

Szczegółowe zestawienie cen Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) przedstawiono w poniżej.

Szczegóły dotyczące przyjętego dawkowania niwolumabu oraz ipilimumab zaprezentowano w tabeli poniżej.

| | Dawka* | Częstość* | | |
|--|---------|-----------|--|--|
| | | | | |
| | 3 mg/kg | co 2 tyg. | | |
| | 1 mg/kg | co 6 tyg. | | |
| | | | | |
| | 3 mg/kg | co 2 tyg. | | |
| | 1 mg/kg | co 6 tyg. | | |

Koszt i dawkowanie komparatora

Koszty zakupu pembrolizumabu, karboplatyny i cisplatyny ponoszony jest przez płatnika publicznego, leki wydawane są pacjentom bezpłatnie w ramach katalogu C.

Zgodnie z badaniem CheckMate 743, za parametr nieróżnicujący uznano koszt wynikający z premedykacji tj. suplementacji kwasu foliowego i witaminy B12, przed rozpoczęciem właściwego leczenia.

Przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy koszty oraz szczegóły przyjętego dawkowania poszczególnych terapii zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 45 Koszt komparatora – I linia leczenia MPM

| Produkt leczniczy | Dawka* | Częstość* | Koszt na mg, PLN/mg | Koszt na 7-dniowy cykl leczenia, PLN |
|-------------------|-----------------------|-----------|---------------------|--------------------------------------|
| PEM | 500 mg/m ² | co 3 tyg. | 1,36 | 413,23 |
| CIS | 75 mg/m ² | co 3 tyg. | 0,76 | 21,78** |
| KAR | 550 mg | co 3 tyg. | 0,31 | 21,25** |

Skróty: CIS – cisplatyna, KAR – karboplatyna, PEM – pemetreksed

*źródło: badanie CheckMate 743

Koszty i dawkowanie terapii w II linii leczenia

Koszty leków stosowanych w II linii przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r.

Tabela 46 Koszty produktów leczniczych w II linii leczenia MPM

| Produkt leczniczy | Dawka | Częstość | Koszt na mg, PLN/mg | Koszt na 7-dniowy cykl leczenia, PLN |
|---------------------------|----------------------------|---|---------------------|--------------------------------------|
| PEM | 500 mg/m ² * | co 3 tyg. | 1,36 | 413,23 |
| CIS (w schemacie PEM+CIS) | 75 mg/m ² ** | co 3 tyg. | 0,97 [#] | 34,57 |
| KAR (w schemacie PEM+KAR) | 550 mg** | co 3 tyg. | 0,31 | 57,44 |
| GEM | 1000 mg/m ² *** | 1., 8. i 15. dzień 28 dniowego cyklu | 0,10 | 137,43 |
| WIN i.v. | 30 mg/m ² ^ | co 1 tyg. | 2,27 | 123,97 |
| WIN p.o. | 60 mg/m ² ^^ | co 1 tyg. | 6,80 | 743,81 |
| DOX | 60 mg/m ² ^^^ | co 3 tyg. | 7,71 | 281,03 |
| CIS (w schemacie GEM+CIS) | 80 mg/m ² *** | co 3 tyg. | 0,76 | 18,44 ^{^^^} |
| KAR (w schemacie GEM+KAR) | 550 mg | co 3 tyg. | 0,31 | 28,72 ^{^^^} |

Skróty: CIS – cisplatyna, DOX – doksycyklina, GEM – gemcytabina, i.v. – podanie dożylnie leku, KAR – karboplatyna, PEM – pemetreksed, p.o. – podanie doustnie leku, WIN – winorelbina

*źródło: badanie CheckMate 743, NCCN 2021

**źródło: badanie CheckMate 743,

***źródło: NCCN 2021

^źródło: NCCN 2021, Stebbing 2009

^^źródło: Fennell 2021

^^^Scherpereel 2011

^^^przy założeniu, że połowa chorych (50%) stosuje gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną, a druga połowa w połączeniu z karboplatyną

[#]zweryfikowano różnicę w wersji papierowej analizy wnioskodawcy z modelem elektronicznym, podano wartości zgodne z modelem

Pozostałe koszty

Założenia dotyczące oszacowania pozostałych kosztów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 47. Pozostałe koszty przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

| Świadczenie i wysokość kosztu [PLN] | | | | Źródło |
|---|---------|-----|--------------------------------|-------------|
| Koszty podania leków w I i II linii leczenia, PLN/cykl leczenia | | | | |
| Świadczenie | Cena za | Lek | Cena za cykl PLN/cykl leczenia | Zarządzenie |

| Świadczenie i wysokość kosztu [PLN] | | | | Źródło |
|---|---|------------------|--|---|
| | świadczenie | | | |
| Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu | 486,72 | NIV+IPI | 243,36 | Nr 167/2021/DGL oraz Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ |
| Koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków | 390,00 | PEM + CIS/KAR | 130,00 | |
| | | PEM | 130,00 | |
| | | PEM+CIS | 130,00 | |
| | | WIN i.v. | 390,00 | |
| | | WIN p.o. | 0,00 | |
| | | GEM | 292,50 | |
| | | DOX | 130,00 | |
| | | GEM+CIS/KAR | 390,00 | |
| Koszty monitorowania leczenia w I i II linii, PLN/cykl leczenia | | | | |
| NIV+IPI (program lekowy) – I linia leczenia | Koszt diagnostyki w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* | | 75,26 | Zarządzenie Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ |
| CHT w I i II linii leczenia | Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące - 6 razy w roku) | | 31,09 | Zarządzenie Nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie | | | | |
| Zdarzenie niepożądane^ | Świadczenie | Cena świadczenia | Cena za zdarzenie PLN/zdarzenie | |
| Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami krwi: • neutropenia • anemia • trombocytopenia • leukopenia | Wizyta specjalistyczna W 11 1-go typu*** | 44,00 | średnia kosztu specjalistycznych wizyt 1-ego typu oraz kosztu hospitalizacji oszacowanego jako średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP: S05, S06, S07, naliczana w 1 tygodniu leczenia | 1849,12 |
| | Koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP S05: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 10 dni | 11 904,00 | | |
| | Koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP S06: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 1 dnia | 22 640,00 | | |
| | Koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony < 2 dni | 16 032,00 | | |
| Biegunka/ wymioty | Wizyta specjalistyczna W 11 1-go typu | 44,00 | średnia kosztów specjalistycznych wizyt i kosztów hospitalizacji | 900,50 |
| | Wizyta specjalistyczna W 11 2-go typu | 7,00 | | |
| | Koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP F46: Choroby jamy brzusznej | 1830,00 | | |
| | Koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe | 1653,00 | | |
| Nudności | Wizyta specjalistyczna W 11 1-go typu | 44,00 | średnia kosztów specjalistycznych wizyt i kosztów hospitalizacji | 590,67 |
| | Wizyta specjalistyczna W 11 2-go typu | 7,00 | | |
| | Koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe | 1653,00 | | |

| Świadczenie i wysokość kosztu [PLN] | | | | | Źródło |
|--|---------------------------------------|-------|---|----------|---|
| Astenia | Wizyta specjalistyczna W 11 1-go typu | 44,00 | koszt jednej specjalistycznej wizyty 1-ego typu | 44,00 | Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ |
| Podwyższone stężenie lipazy | | | | | |
| Podwyższone stężenie amylazy | | | | | |
| Koszt opieki paliatywnej, PLN | | | | | |
| Jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy | | | Średnia kosztów oszacowanych w AE dla leków stosowanych w leczeniu raka płuc w latach 2019-2021 | 8 360,07 | AWA Targisso 2021, AWA Opdivo 2021, AWA Alunbrig 2020, AWA Lorviqua 2020, AWA Tecentriq 202, CEA Keytruda 2019, CEA Imfinzi 2019, CEA Keytruda 2019 b |

Skróty: CIS – cisplatyna, DOX – doksycyklina, GEM – gemcytabina, i.v – podanie dożylnie KAR – karboplatyna, NIV+IPI – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, PEM – pemetreksed, p.o – podanie doustne, WIN – winorelbina,

*ze względu na brak programu lekowego leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej

** koszty jednorazowe uwzględniane w 1 cyklu

***2 specjalistyczne wizyty 1-ego typu rocznie

^uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występujące z częstością co najmniej 2% na podstawie badania CheckMate 743

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania terapii lekiem Opdivo w skojarzeniu z Yervoy (NIV+IPI) z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, aby ocenić, które parametry miały największy wpływ na stabilność wyników testując 6 alternatywnych scenariuszy:

- zastosowanie alternatywnych rozkładów OS dla NIV+IPI
 - rozkład log-normalny;
 - krzywa sklejana szans z 1 węzłem;
- przyjęcie powierzchni ciała pacjentów pomniejszoną i powiększoną o 20%;

- przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego analizy;
- przyjęcie 0% stóp dyskontowych w zakresie kosztów i efektów.

Wyniki wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w tabeli poniżej.

| | | | I |
|--|--|--|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | I |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Skróty: CHT – chemioterapia, ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, NIV+IPI – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, OS – przeżycie całkowite, PEM+CIS – pemetreksed w połączeniu z cisplatyną, PEM+KAR – pemetreksed w połączeniu z karboplatyną, [redacted]

*wariant analizy wrażliwości przedstawiony przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień do analizy
 **znaleziono różnice w wersji papierowej analizy wnioskodawcy, a modelem elektronicznym, wynikające z zdaniem analityka z różnic w zastosowanych zaokrągleniach powierzchni ciała pacjentów, podano wartości zgodne z modelem
 ***wartość oszacowana na podstawie dostępnego modelu elektronicznego i założeń wnioskodawcy

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości ocenił jednoczesny wpływ zmienności parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.


Szczegóły dotyczące przyjętych założeń zaprezentowano w rozdziałach: 8.3 i 9.3 AE wnioskodawcy.

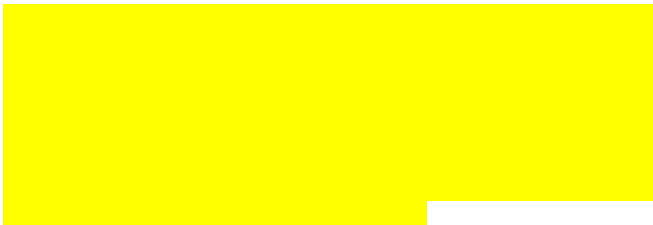




W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1000 iteracji.

Uzyskane przez wnioskodawcę wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK/? | Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatiną. Jednocześnie, biorąc pod uwagę opinie ekspertów Agencji nie można również wykluczyć, iż wnioskowana terapia będzie zastępować w niewie kim stopniu również BSC. Jednakże odsetek pacjentów stosujących BSC i spełniających kryteria włączenia do programu lekowego jest niemożliwy do określenia. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | W analizach przedstawiono oszacowania jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na fakt, iż pacjenci nie uczestniczą w finansowaniu wnioskowanej technologii (leczenie bezpłatne w ramach programu lekowego) perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego (NFZ). |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego odnalazł 1 badanie CheckMate 743, w którym dokonano bezpośredniego porównania NIV+IPI vs CHT w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | ? | W analizie przyjęto 20-letni (dożywotni) horyzont czasowy. Wnioskodawca uzasadniając swój wybór powołuje się na fakt, iż do 20 roku horyzontu w modelu zgon wystąpił u ponad 98% pacjentów zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora, zatem jest on wystarczająco długi, aby możliwe było określenie długoterminowych skutków klinicznych i ekonomicznych związanych z chorobą i jej leczeniem jednocześnie ograniczając niepewności związane z prognozowaniem wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy badania CheckMate 743.  Zdaniem analityków długość wybranego horyzontu czasowego oraz fakt, iż w 20 roku horyzontu 2% pacjentów pozostaje przy życiu stanowi ograniczenie analizy. Uwagi omówiono dodatkowo w rozdziale 5.3.1 niniejszej analizy. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Przyjęto stopę dyskontowa dla kosztów wynoszącą 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazie informacji medycznej – Medline (wyszukiwarka PubMed). W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził także wyszukiwanie w bazie EMBASE z zastosowaniem uprzednio zaprojektowanej strategii. Włączono dodatkowo 1 opublikowane badanie opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z międzybłoniakiem opłucnej (Tanaka 2021). |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | ? |    W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca przetestował również scenariusz,   |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 66-67 analizy ekonomicznej):

- W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego CheckMate 743;

Komentarz analityka

Zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego wnioskodawcy po 5 latach w modelu zgon występuje u 88% pacjentów stosujących niwolumab w połączeniu z ipilimumabem oraz u 99% pacjentów w grupie chemioterapii. Jednocześnie do 20. roku horyzontu zgon w grupie stosującej wnioskowaną terapię występuje u ponad 98% pacjentów, co zdaniem analityków jest założeniem wzbudzającym wątpliwości w kontekście wyników analizy klinicznej i wieku w jakim pacjenci są włączani do modelu. Należy zaznaczyć, iż omawiana jednostka chorobowa charakteryzuje się złym rokowaniem. Większość chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umiera w ciągu kilku lat. W badaniu klinicznym CheckMate 743 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) wyniosła 18,1 mies. [95%CI: 16,8; 21,4], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 14,1 mies. [95%CI: 12,4; 16,2]. Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki. Dane z wykresu Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu wskazują, iż w 51 mies. badania w obserwacji pozostawało jedynie 2 pacjentów (0,67%), podczas gdy w ramieniu chemioterapii nie wskazano już żadnych chorych (wykres Kaplana-Meiera).

W dokumencie NICE 2021 wskazano, że przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego nie ma uzasadnienia z powodu braku wieloletniego doświadczenia klinicznego. Za właściwe uznano założenie, że efekt leczenia słabnie już 5 lat od rozpoczęcia leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, iż ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy badania z wykorzystaniem wieloetapowego modelowania krzywych jest związana z niepewnością otrzymanywnych oszacowań i stanowi poważne ograniczenie analizy ekonomicznej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- [redacted]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 66-67 analizy ekonomicznej):

- *Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, do dnia 19 października 2021 r., zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny – cisplatyną lub karboplatyną w populacji dorosłych (wiek ≥ 18 lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (badanie CheckMate 743);*
- *Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 743 wyniosła 68,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności związanej z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się niewielki.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w niniejszej analizie, gdyż analiza ekonomiczna została ona oparta na jej wynikach.

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza danych uzyskanych od NFZ dotyczących pacjentów z rozpoznaniem C45.0 stosujących PEM+CIS lub PEM+CAR, u których w danym roku nie przeprowadzono operacji klatki piersiowej wykazała, że w latach 2014-2021, średnio 78% pacjentów stosowało pemetreksed w połączeniu z cisplatyną i 22% chorych pemetreksed w połączeniu z karboplatyną.

[redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji o przeprowadzeniu walidacji zewnętrznej. Natomiast w ramach prac nad analizą przeprowadzono przegląd badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania (Arnold 2015, Arnold 2015b) opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu w populacji chorych z międzybłoniakiem opłucnej leczonych terapią I linii (stan bez progresji), których wartości mieściły się w zakresie od 0,657 (populacja brytyjska) do 0,743 (populacja amerykańska).

Dodatkowo wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy w wyniku przeprowadzenia wyszukiwania w bazie EMBASE włączył 1 badanie (Tanaka 2021) opisujące użyteczność stanu zdrowia uwzględnioną w modelu w populacji chorych z międzybłoniakiem opłucnej w stanie bez progresji choroby w I linii leczenia. Użyteczność oszacowano na poziomie 0,61.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej technologii w ocenianej populacji. W wyniku wyszukiwania, nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Analitycy Agencji zwrócili się do wnioskodawcy z prośbą o uaktualnienie przeglądu o projekt rekomendacji NICE z 2021 r., w ramach której przedstawiono wyniki porównania dla leczenia schematem NIV + IPI z chemioterapią opartą na związkach platyny u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w I linii leczenia. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej niniejszego raportu są spójne z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej opisanej w dokumencie NICE 2021. Wyniki uzyskane w analizie NICE wskazują na uzyskanie QALY wynoszącego 0,702 w przypadku zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii oraz szacują koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu chemioterapii przez immunoterapię na £77 502/QALY (421 836 PLN, średni kurs NBP z dn. 30.06.2022 r.).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia związane z modelowaniem przeżycia całkowitego,

jednak ze względu na brak alternatywnych danych nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnych oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny – cisplatyną lub karboplatiną w leczeniu dorosłych pacjentów w pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej.

W opinii Agencji oceniana analiza charakteryzuje się ograniczeniami. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie (badanie CheckMate 743 – Baas 2021) odzwierciedlające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia NIV+IPI w porównaniu ze stosowaniem CHT, we wnioskowanej populacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka opłucnej u dorosłych chorych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), gdyż w przypadku zakładanego sposobu finansowania (program lekowy) produktów Opdivo i Yervoy nie dochodzi do współfinansowania leczenia przez pacjenta. Również terapie stosowane w II linii leczenia finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu C. Leki stosowane ramach chemioterapii, a tym samym są dla pacjentów bezpłatne.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 2023 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktów Opdivo i Yervoy w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia skojarzona ww. produktami będzie finansowana ze środków publicznych.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet (AWB) składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz minimalnego i maksymalnego. Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę alternatywnych wartości dla głównych danych wejściowych.

Grupa limitowa

Leki Opdivo i Yervoy refundowane są obecnie w ramach katalogu B Obwieszczenia MZ tj. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Założono, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Opdivo dojdzie do rozszerzenia wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6) w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab, a dla produktu Yervoy do rozszerzenia wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6) dla ipilimumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1124.0, Ipilimumab.

Uzasadnienie dla grup limitowych dla produktów Opdivo i Yervoy przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego niniejszej analizy (3.1.2.3).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia (populacja zgodna z zarejestrowaną).

Wnioskodawca w oszacowaniu populacji wykorzystał w pierwszej kolejności dane KRN dotyczące zachorowalności na międzybłoniaka (ICD10: C45), ze względu na brak danych odnoszących się do międzybłoniaka opłucnej (ICD10: C45.0). Ze względu na brak danych dotyczących populacji w wieku ≥ 18 lat, w analizie uwzględniono dane raportowane dla populacji w wieku ≥ 15 lat. Ze względu na fakt, iż zdaniem wnioskodawcy dane dla powyższego rozpoznania nie wykazywały wyraźnego trendu wzrostowego w latach 1999-2018 przyjęto stałą liczbę chorych z międzybłoniakiem w kolejnych latach analizy – 2023 – 2024 r. wynoszącą 272 pacjentów, zgodnie z danymi za rok 2018.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej wykorzystano dane literaturowe (Molinari Mesothelioma, Neumann 2013, Robinsonn 2012, Shavelle 2017, Raeside 2016), wskazujące, iż 80-90% wszystkich zdiagnozowanych przypadków międzybłoniaka stanowi międzybłoniak opłucnej. Tym samym odsetek pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej wśród pacjentów z międzybłoniakiem przyjęto jako średnią z powyższych źródeł na poziomie 85%.

Następnie populację zawężono o odsetek chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii/ terapii systemowej wyznaczony jako średnią z wartości przedstawionych w publikacjach Enewold 2017, Beebe-Dimmer 2016, Daumont 2017, Kovac 2012, [redacted] – [redacted]

Udziały w rynku

[redacted]. Szczegóły zaprezentowano poniżej.

Tabela 52 Struktura stosowanych leków w I linii leczenia chorych ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – scenariusz istniejący – [redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted] zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 53 Struktura stosowanych leków w I linii leczenia chorych ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – scenariusz nowy [redacted]

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Jednocześnie założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Koszty

W analizie w celu porównania kosztów uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki końca życia.

Oszacowania analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oparte są na założeniach analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym. W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania. Dane kosztowe przedstawiono w analizie ekonomicznej niniejszej analizy w rozdziale 5.1.2.

Dawkowanie

Dawkowanie zostało szczegółowo omówione w analizie ekonomicznej w wyżej wskazanym rozdziale.

Parametry populacyjne

Wyjściowe parametry populacyjne, w tym wiek, masę i powierzchnię ciała oraz odsetek mężczyzn w populacji przyjęto na podstawie badania CheckMate 743 i omówiono w analizie ekonomicznej.

Modelowanie

Analizę wpływu na budżet oparto o wyniki modelowania ekonomicznego przeprowadzonego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną w związku z czym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników analizy wpływu na budżet jedynie z perspektywy NFZ.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię skojarzoną Opdivo i Yervoy w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w 1. roku i [redacted] pacjentów w 2. roku analizy.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

| Populacja | I rok (min – max) | II rok (min – max) |
|--|----------------------|-----------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 2 397 [^] | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym* | [redacted] | [redacted] |

* [redacted]

[^]liczba chorych leczonych w ramach programów lekowych:

- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34),
- leczenie raka nerki (ICD-10 C 64),
- leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43),
- leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81),
- leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)

w 2020 r. na podstawie okresowych sprawozdań z działalności NFZ za IV kwartał 2020 r., Uchwały Rady NFZ nr 21/2021/IV.

[redacted]

Tabela 55 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)


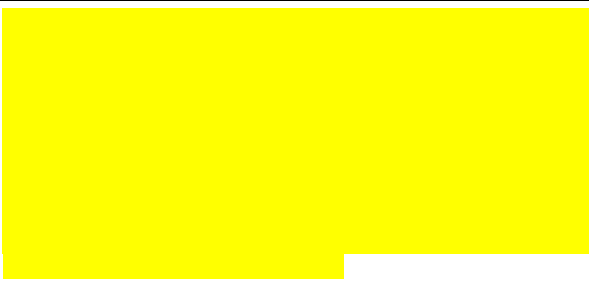
| Wariant | Perspektywa NFZ [mln PLN] | | | |
|--|---------------------------|-------|-------|-------|
| | | | | |
| | 1 rok | 2 rok | 1 rok | 2 rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszt Opdivo | | | | |
| Koszt Yervoy | | | | |
| Inne kategorie kosztowe uwzględniane w analizie* | | | | |
| Całkowite koszty różniące | | | | |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszt Opdivo | | | | |
| Koszt Yervoy | | | | |
| Inne kategorie kosztowe uwzględniane w analizie* | | | | |
| Całkowite koszty różniące | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszt Opdivo | | | | |
| Koszt Yervoy | | | | |
| Inne kategorie kosztowe uwzględniane w analizie* | | | | |
| Całkowite koszty różniące | | | | |

* w tym koszt podania leków, koszt diagnostyki i monitorowania w I linii, koszty zdarzeń niepożądanych, koszty II linii leczenia i koszty opieki terminalnej

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet


| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | NIE | Wnioskodawca przedstawił założenia dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pacjentów oparte na danych KRN, [redacted] Według ekspertów ankietowanych przez Agencję liczba pacjentów kwalifikujących się do programu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leków Opdivo i Yervoy może wynieść od 80 do 220 pacjentów. Na podstawie dostępnych danych NFZ opisanych w rozdziale 3.3 należy stwierdzić, iż liczebność populacji docelowej w analizie wnioskodawcy może być niedoszacowana, Wątpliwości analityków Agencji odnośnie szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? |  Analitycy Agencji pragną wskazać, iż brak jest danych, które umożliwiłyby przeprowadzenie jednoznacznych estymacji w tym zakresie. Niemniej uśrednione dane otrzymane od ekspertów Agencji są zbliżone do założeń wnioskodawcy. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK/? | W analizie ekonomicznej i klinicznej jako komparatory obrano pemetrekseid w skojarzeniu ze związkami platyny. Aczkolwiek opinie ekspertów Agencji sugerują uwzględnienie u pewnego odsetka pacjentów również BSC. Brak jest możliwości określenia liczby pacjentów leczonych dotychczas BSC, którzy mogliby kwalifikować się do wnioskowanej terapii. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | Nd | Analizowane skojarzenie nie podlegało dotychczas refundacji w międzybłoniaku płucnej. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | NIE |  |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leków do istniejących grup limitowych dla technologii wnioskowanych znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono analizę scenariuszy. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

- W oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące zachorowalności na międzybłoniaka (ICD-10: C45) w latach 1999-2018 opublikowane na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Odsetek pacjentów z międzybłoniakiem płucnej oraz odsetek chorych stosujących jedynie terapię systemową w pierwszej linii leczenia przyjęto na podstawie danych literaturowych, 

Komentarz analityków Agencji:

W ramach pisma w sprawie niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych wskazano, iż w AWB wnioskodawcy przy szacowaniu populacji nie wykorzystano danych KRN z 2019 r. Zaznaczając jednocześnie, iż dane zaraportowane w KRN wskazują na wzrost zachorowalności na międzybłoniaka na przestrzeni lat, w związku z czym w oszacowaniach liczebność chorych z międzybłoniakiem powinny zostać

wykorzystane dane z ostatnich lat z uwzględnieniem trendu wzrostowego. Wnioskodawca w uzupełnieniu wymagań minimalnych podkreślił, iż

[Redacted]

- [Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej i ekonomicznej mają również zastosowanie w niniejszej analizie, gdyż analiza wpływu na budżet została ona oparta na założeniach i wynikach powyższych analiz.
- [Redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktów leczniczych Opdivo i Yervoy w leczeniu międzybłoniaka opłucnej. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym pokrywającym się z okresem analizowanym w AWB, rozpatrując dwa scenariusze: istniejący i nowy.

W analizie przyjęto obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych, którym wygasła ochrona patentowa - cetuksymabu (Erbix, grupa limitowa 1057.0, Cetuximab) oraz paliwizumabu (Synaxis, grupa limitowa 1073.0, Palivizumab). Preparaty biopodobne dla cetuksymabu i paliwizumabu są w fazie badań (GaBi Erbitux, GaBi Synaxis, GaBi Generics).

W analizie przyjęto założenie z art. 13 pkt. 6 wskazujące, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Zgodnie z wynikami AR, szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 26,8 mln PLN rocznie, [REDACTED]

Należy wskazać, że przedstawione w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania są mało prawdopodobne, ze względu na fakt, iż wskazane odpowiedniki są dopiero w fazie badań.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted content]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leków Opdivo i Yervoy we wskazaniu: niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/> oraz <https://www.pbs.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18 oraz 21.03.2022 r. (aktualizacja 30.06.2022 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych *Opdivo*, *niwolumab*, *Yervoy*, *ipilimumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji: 3 pozytywne (HAS 2022, SMC 2022, G-BA 2021), 2 pozytywne warunkowo (CADTH 2021, ZIN 2021) oraz projekt negatywnej rekomendacji (NICE 2021). W rekomendacjach pozytywnych wskazano na fakt, iż w badaniu RCT terapia skojarzona Opdivo + Yervoy była związana z IS poprawą w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie całkowite) w porównaniu z komparatorem (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna). W rekomendacjach pozytywnych warunkowo również wskazuje się na uzyskaną IS korzyść w zakresie OS w ramieniu Opdivo i Yervoy, jednak zwracano uwagę na wysoki koszt leków. Z tego względu wydano pozytywne rekomendacje pod warunkiem obniżenia cen leków. Brytyjska Agencja opublikowała projekt negatywnej rekomendacji (planowana publikacja: kwiecień 2022 r.), w której wskazano na dużą niepewność w zakresie opłacalności kosztowej terapii w porównaniu z terapią standardową.

Dodatkowo w dwóch rekomendacjach (ZIN 2021 i G-BA 2021) podkreślano fakt, iż lepsze wyniki w badaniu RCT uzyskiwano w podgrupie pacjentów z nienabłonkowym typem histologicznym guza (IS różnica w zakresie OS na korzyść wnioskowanej terapii), podczas gdy w typie nabłonkowym nie wykazano różnic pomiędzy ramionami badania (brak IS różnic w zakresie OS, IS częstsze ciężkie zdarzenia niepożądane w ramieniu Opdivo + Yervoy). Dodatkowo w rekomendacji ZIN 2021 wskazano, że z uwagi na brak różnic IS w zakresie skuteczności u pacjentów z nabłonkowym typem nowotworu koszt wnioskowanej terapii nie powinien być większy od kosztu standardowej terapii, w tej grupie pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również informację na stronach Walijskiej Agencji (AWMSG), że ocena wnioskowanej terapii nie zostanie przeprowadzona z powodu oceny NICE, natomiast na stronach Irlandzkiej Agencji (NCPE) odnaleziono informację, iż ocena wnioskowanej terapii jest w toku.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla terapii skojarzonej lekami Opdivo i Yervoy w analizowanym wskazaniu

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---------------------------|--|---|
| HAS 2022 (Francja) | Opdivo i Yervoy w I linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> zdaniem Komisji korzyść ze stosowania skojarzonej terapii Opdivo + Yervoy w analizowanym wskazaniu jest istotna, gdyż w randomizowanym, otwartym badaniu fazy III, wykazano wyższość wnioskowanej terapii w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed +cisplatyna) w zakresie przeżycia całkowitego, a wynik osiągnął próg istotności statystycznej (HR=0,74 (95%CI: 0,60; 0,91)).</p> <p>Komitet zaleca wpisanie wnioskowanych leków na listę leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego we wskazaniu oraz dawkach opisanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Komitet w rekomendacji wskazał również m.in., że konieczność zaprzestania leczenia</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|---|--|
| | | wystąpiła u 29,3% pacjentów w grupie niwolumabu + ipilimumabu w porównaniu z 20,4% w grupie chemioterapii. Wskazano również, że terapia skojarzona zapewnia niewie ką poprawę w zakresie rzeczywistych korzyści w porównaniu z chemioterapią opartą na pemetreksedzie w skojarzeniu z platyną w analizowanym wskazaniu. |
| SMC 2022 (Szkocja) | Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym międzybłoniakiem płucnej przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w grupie niwolumab + ipilimumab niż w grupie standardowej chemioterapii (pemetreksed+ciplatyna).</p> <p>Komitet rozważył również korzyści z zastosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w kontekście modyfikatorów decyzji SMC (ang. the SMC decision modifiers), które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników opłacalności. Ponadto Komitet był zgodny w zakresie kryterium znacznej poprawy oczekiwanej długości życia w analizowanej populacji pacjentów, które ocenił jako zadowalająca (ang. satisfied).</p> <p>Niwolumab spełnia kryteria SMC w zakresie terapii końca życia poprawiającej przeżycie.</p> |
| CADTH 2021 (Kanada) | Opdivo i Yervoy w I linii leczenia złośliwego międzybłoniaka płucnej u pacjentów w dobrym stanie sprawności | <p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia cen leków Opdivo i Yervoy</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z badań klinicznych wskazują, że Opdivo w skojarzeniu z Yervoy wydłużają przeżycie całkowite u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w dobrym stanie sprawności, którzy nie byli wcześniej leczeni. • Przy uwzględnieniu cen wnioskowanych produktów (Opdivo i Yervoy) przedłożonych przez wnioskodawcę i publicznie dostępne informacje o cenach pozostałych leków współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wyniósł \$309 921 za QALY (ang. quality-adjusted life-year) w porównaniu z terapią z zastosowaniem pemetreksedu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie. Biorąc pod uwagę próg opłacalności kosztowej, który wynosi \$50 000 za QALY, terapia skojarzona niwolumab + ipilimumab w leczeniu dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej, nie jest opłacalna kosztowo. Co najmniej 72% obniżka cen niwolumabu i ipilimumabu jest wymagana, aby analizowana terapia skojarzona była opłacalna kosztowo. • W oparciu o publicznie dostępne ceny analizowanych leków, 3-letnia refundacja będzie związana z obciążeniem budżetu na poziomie \$72 mln. |
| NICE 2021 – projekt rekomendacji* (Wielka Brytania) | Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej | <p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> terapią standardową w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej jest chemioterapia. Dowody z badania klinicznego sugerują, że niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem może wydłużyć przeżycie pacjentów w porównaniu z chemioterapią, jednak wielkość efektu nie jest pewna.</p> <p>Obecnie nie jest wiadome czy terapia skojarzona Opdivo i Yervoy jest kosztowo efektywna, z uwagi na niepewności w zakresie dowodów klinicznych, a także modelu ekonomicznego.</p> <p>Prawdopodobnie wnioskowana terapia spełnia kryteria NICE w zakresie terapii końca życia poprawiającej przeżycie. Jednakże, z uwagi na niepewność związaną z opłacalnością terapii, NICE nie rekomenduje rutynowego stosowania skojarzonej terapii w ramach NHS jak również w ramach Cancer Drugs Fund.</p> |
| ZIN 2021* (Holandia) | Opdivo i Yervoy w ramach I linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej | <p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem wynegocjowania znacznie niższej ceny</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komisja zwraca uwagę, że istnieją różnice w zakresie wyników leczenia pomiędzy pacjentami z typem histologicznym nienabłonkowym i nabłonkowym. Zdaniem Komisji pacjenci z podtypem nienabłonkowym odnoszą większe korzyści z zastosowania skojarzonej terapii Opdivo + Yervoy w porównaniu do leczenia standardowego (chemioterapia). Natomiast u pacjentów z typem nabłonkowym nie zaraportowano różnic w skuteczności pomiędzy terapią skojarzoną, a terapią standardową.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe Komisja wydaje pozytywną opinię dot. objęcia refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem obniżenia ceny przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku gdy terapia jest stosowana u pacjentów z podtypem nienabłonkowym, pomimo iż współczynnik ICER jest korzystniejszy w tej grupie, rekomendowana jest negocjacja ceny. Fakt, że wnioskowane leki są już refundowane w kilku innych wskazaniach oznacza, że podmiot odpowiedzialny w dużej mierze uzyskał już zwrot poniesionych kosztów. Komisja posiada zbyt mało danych, aby mogła jednoznacznie określić procentową wielkość obniżki cen leków, niemniej wyneegocjowane ceny powinny być znacznie niższe od obecnie obowiązujących cen. • W przypadku gdy terapia jest stosowana u pacjentów z podtypem nabłonkowym (dla |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|----------------------------------|---|--|
| | | <p>którego nie wykazano wartości dodanej po zastosowaniu wnioskowanej terapii), koszt wnioskowanej terapii nie powinien być większy od kosztu standardowej terapii (chemioterapii). Zdaniem komisji argument organizacji pacjenckich odnośnie społecznego obowiązku wobec tej grupy pacjentów jest uzasadniony, niemniej nie ma zastosowania w obliczu braku wartości dodanej po zastosowaniu wnioskowanej terapii. Dodatkowo argument, dotyczący mniejszego nakładu podmiotu odpowiedzialnego przy rozszerzeniu wskazań dla wnioskowanych leków ma również zastosowanie w tej grupie pacjentów,</p> <p>Komisja również wskazuje, że wnioskowane leki są już refundowane w wielu wskazaniach. Co więcej spodziewane jest dalsze rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w krótkim czasie, dlatego Komisja zwraca się z prośbą o uwzględnienie powyższego w negocjacjach.</p> |
| <p>G-BA 2021 (Niemcy)</p> | <p>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej</p> | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłożył dane z randomizowanego badania klinicznego fazy III (CA209-743) typu open-label) porównującego zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem z pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatiną lub karboplatiną.</p> <p>Agencja G-BA zwraca uwagę, że wykazano różnice w uzyskiwanych wynikach w zakresie kilku punktów końcowych pomiędzy pacjentami o różnych typach histologicznych guza (typ nabłonkowy vs. typ nienabłonkowy), z tego względu komisja uznała, iż konieczne jest przeprowadzenie oddzielnej oceny terapii skojarzonej dla danego typu histologicznego.</p> <p><u>Typ nabłonkowy</u></p> <p>Nie wykazano IS różnic w zakresie OS pomiędzy ramionami badania w subpopulacji pacjentów o nabłonkowym typie histologicznym guza, natomiast wykazano różnice na korzyść terapii Opdivo+Yervoy w zakresie ryzyka powikłań. Ponadto wykazano również istotną różnicę na niekorzyść wnioskowanej terapii w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W ogólnej ocenie nie wykazano dodatkowej korzyści z zastosowania wnioskowanej terapii w porównaniu z komparatorem.</p> <p><u>Typ nienabłonkowy</u></p> <p>Wykazano IS różnice na korzyść wnioskowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego, co oceniono jako znaczną poprawę. Dodatkowo odnotowano poprawę w zakresie częstości powikłań i stanu zdrowia po zastosowaniu terapii skojarzonej Opdivo + Yervoy w porównaniu z komparatorem. Nie wykazano istotnych dla oceny różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W ogólnej ocenie stwierdzono znaczącą dodatkową korzyść z zastosowania wnioskowanej terapii w porównaniu z komparatorem.</p> |

* zgodnie z treścią niderlandzkiej rekomendacji

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IS – istotność statystyczna, NHS – National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life year), SMC – Scottish Medicines Consortium, ZIN – Zorginstituut Nederland

*dostępny projekt dokumentu – planowany termin publikacji – 28 kwietnia 2022 r.

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 04.02.2022 r., znak PLR.4500.3448.2021.17.PBO, PLR.4500.3450.2021.17.PBO, PLR.4500.3447.2021.17.PBO, PLR.4500.3449.2021.17.PBO (data wpływu do AOTMiT 04.02.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501
- Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518
- Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442
- Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Postanowieniem z dnia 21.03.2022 r., znak PLR.4500.3447.2021.21.SKA, PLR.4500.3448.2021.20.SKA, PLR.4500.3449.2021.21.SKA, PLR.4500.3450.2021.20.SKA Minister Zdrowia na wniosek wnioskodawcy zwiesił postępowanie na podstawie art. 98 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2016 r., poz. 23) w sprawie o objęcie refundacją ww. produktu leczniczego. Postępowanie zostało podjęte przez Ministra Zdrowia na wniosek wnioskodawcy postanowieniem z dnia 21.06.2022 r., znak PLR.4500.3447.2021.23.SKA, PLR.4500.3448.2021.22.SKA, PLR.4500.3449.2021.23.SKA, PLR.4500.3450.2021.23.SKA.

Wnioskowane jest dołączenie leku Opdivo do istniejącej grupy limitowej „1144.0 Niwolumab” natomiast leku Yervoy do istniejącej grupy limitowej „1124.0, Ipilimumab”.

Terapia skojarzona produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów nie była dotychczas przedmiotem opinii w Agencji. Powyższe skojarzenie podlegało ocenie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Problem zdrowotny

Międzybłoniak (ang. *mesothelioma*, kod ICD-10: C45) to rzadko występujący nowotwór wywodzący się z powierzchniowych komórek mezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej (ICD-10: C45.0).

Średni wiek zachorowania wynosi około 60 lat. Liczba chorych w 2017 roku wyniosła 326 pacjentów, w 2018 r. 272 pacjentów, a w 2019 r. 336 pacjentów, natomiast liczba zgonów w latach 2017-2019 wyniosła 305, 326 oraz 295 pacjentów.

Większość chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umiera w ciągu kilku lat z powodu miejscowego postępu nowotworu lub powikłań; rzadziej przyczyną zgonu są przerzuty w odległych narządach. Mediana czasu przeżycia w zależności od zasięgu choroby wynosi 4–18 miesięcy. Rowkowanie jest szczególnie złe w zaawansowanych stadiach nowotworu, u chorych w złym stanie sprawności, z ubytkiem masy ciała i w starszym wieku.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii skojarzonej Opdivo i Yervoy wskazał skojarzone leczenie z zastosowaniem pemetreksedu ze związkami platyny tj. cisplatyną lub karboplatiną.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych – 1 polskie (PTOK 2021) oraz 5 zagranicznych (NCI 2022, ESMO 2021, NCCN 2022, ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020, SEOM 2021). Terapię z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu w I linii leczenia zalecają wytyczne NCI 2022, ESMO 2021, NCCN 2022, wskazując, że ww. terapia istotnie wydłuża przeżycie chorych w porównaniu z terapią skojarzoną pemetreksedem z cisplatyną. Dodatkowo w wytycznych SEOM 2021 oraz POK 2021

wskazano, że stosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem jest wartościowe, gdyż stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego pacjentów o 4 miesiące (18 wobec 14 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed z pochodną platyny), jednak powyższemu schematowi leczenia nie przypisano siły rekomendacji. W rekomendacjach ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020 nie wymieniono wnioskowanej terapii, przy czym powyższe jest najpewniej związane z faktem, iż terapia niwolumabem i ipilimumabem w analizowanym wskazaniu została zarejestrowana 22 kwietnia 2021 r.

Zgodnie z opinią prof. Maciej Krzakowskiego ok. 30% pacjentów obecnie nie kwalifikuje się do chemioterapii i otrzymuje jedynie leczenie objawowe, a wg prof. Wiesława Bala jest to 100 pacjentów. Dwóch ekspertów ankietowanych przez Agencję – prof. Maciej Krzakowski i dr. hab. Robert Kieszko wskazali jednocześnie, iż 20% chorych niekwalifikujących się obecnie do chemioterapii, tj. pacjentów leczonych objawowo będzie można zakwalifikować do terapii z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Należy przy tym zauważyć, iż opinia prof. Krzakowskiego nie jest jednoznaczna w tym zakresie, gdyż w innym fragmencie opinii nie wskazał on informacji o przejmowaniu rynku BSC.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od wnioskodawcy w ramach uzupełnień wymagań minimalnych

tylko nieliczni pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii będą kwalifikować się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów i aktualne Obwieszczenie MZ wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Niemniej zdaniem analityków Agencji, uwzględniając opinie ekspertów klinicznych Agencji, jako komparatora dodatkowego nie można w pełni wykluczyć najlepszej terapii wspomagającej BSC (ang. *best supportive care*), aczkolwiek należy przy tym mieć na uwadze szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla leków Opdivo i Yervoy, które mogą nie być spełnione przez większość pacjentów leczonych terapią objawową.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem oceny analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka opłucnej u dorosłych chorych.

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania CheckMate 743, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatiną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia.

Analiza skuteczności

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 743 w przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies. (mediana) czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z grupą leczonych CHT był istotnie statystycznie dłuższy o 27% (HR=0,73 [95% CI: 0,61; 0,87]). W zakresie przeżycia całkowitego pacjentów po roku, 2 i 3 latach wykazano istotnie statystycznie wyższe OS w grupie chorych stosujących NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych chemioterapią (OR=1,54 [95%CI: 1,11; 2,15], p=0,01, 1,86 [95%CI: 1,32; 2,62], p=0,0004 i 1,72 [95%CI:1,13; 2,60], p=0,01).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych NIV+IPI i w grupie pacjentów przyjmujących CHT zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. (mediana), jak i 43,1 mies. (mediana). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIV+IPI wyniosła 6,8 mies. [95%CI: 5,6; 7,4], a w grupie chorych CHT 7,2 mies. [95%CI: 6,9; 8,0].

W okresie obserwacji o medianie równej 29,7 mies. odnotowano istotnie statystycznie mniejszą szansę występowania kontroli choroby w ramieniu pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem w porównaniu z grupą pacjentów stosujących standardową chemioterapię (OR=0,57 [95%CI: 0,38; 0,87], p=0,008). Jednocześnie szansę wystąpienia progresji choroby raportowano ponad 4,5-krotnie częściej w grupie chorych stosujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=4,56 [95%CI: 2,48; 8,40], p<0,00001) (wynik IS).

W badaniu niezależnie od ocenianego okresu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą NIV+IPI a CHT w zakresie występowania odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

- Analiza w podgrupach ze względu na typ histologiczny guza

Mediana przeżycia całkowitego podczas okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. w grupie chorych z postacią nabłonkową guza, leczonych NIV+IPI wyniosła 18,7 mies. [95% CI: 16,9; 22,0], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 16,5 mies. [95% CI: 14,9; 20,5]. Mediana przeżycia całkowitego podczas okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. w grupie chorych z postacią nienabłonkową guza, leczonych NIV+IPI wyniosła 18,1 mies. [95% CI: 12,2–22,8], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 8,8 mies. [95% CI: 7,4; 10,2].

Analiza statystyczna wyników wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z grupą leczonych CHT (HR=0,46 [95% CI: 0,31; 0,68]).

Wykazano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z nienabłonkowym MPM leczonych NIV+IPI w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią (HR=0,58 [95% CI: 0,38-0,90]). Natomiast u pacjentów z nabłonkowym typem MPM wykazano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych standardową terapią w porównaniu z pacjentami stosującymi NIV+IPI (HR=1,14 [95% CI: 0,92-1,41]).

Analiza bezpieczeństwa

Dla mediany okresu obserwacji 29,7 mies. w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI zgony raportowano istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie pacjentów stosujących CHT (OR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p=0,02). Zgony zaraportowano u 198 (66%) pacjentów w grupie NIV+IPI, natomiast w grupie pacjentów stosujących CHT zaraportowano 212 (75%) zgonów.

W okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. oraz w przedłużonym okresie obserwacji 43,1 mies. (mediana) nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem między grupą badaną, a kontrolną.

Analiza występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 4. (okres obserwacji 29,7 mies.) wykazała istotnie statystycznie mniejszą szansę występowania neutropenii w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,59], p=0,01). W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. stopnia IS częściej w grupie NIV+IPI występowała biegunka i podwyższone stężenie lipazy, natomiast IS rzadziej występowała anemia, astenia i neutropenia.

Jednocześnie w okresie obserwacji wynoszącym 29,7 mies. (mediana) szansa występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów stosujących NIV+IPI w porównaniu z grupą stosującą CHT (OR=1,59 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03). Wyniki uzyskane dla dłuższego okresu obserwacji potwierdziły uzyskane wcześniej wyniki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności dla porównania stosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetrekselem w połączeniu ze związkami platyny – cisplatyną lub karboplatiną w leczeniu dorosłych pacjentów w pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W opinii Agencji oceniana analiza charakteryzuje się ograniczeniami. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie (badanie CheckMate 743 – Baas 2021) odzwierciedlające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia NIV+IPI w porównaniu ze stosowaniem CHT, we wnioskowanej populacji.

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka opłucnej u dorosłych chorych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej



W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji: 3 pozytywne (HAS 2022, SMC 2022, GBA 2021), 2 pozytywne warunkowo (CADTH 2021, ZIN 2021) oraz projekt negatywnej rekomendacji (NICE 2021). W rekomendacjach pozytywnych wskazano na fakt, iż w badaniu RCT terapia skojarzona Opdivo + Yervoy była związana z IS poprawą w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie całkowite) w porównaniu z komparatorem (pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna). W rekomendacjach pozytywnych warunkowo również wskazuje się na uzyskaną IS korzyść w zakresie OS w ramieniu Opdivo i Yervoy, jednak zwracano uwagę na wysoki koszt leków. Z tego względu wydano pozytywne rekomendacje pod warunkiem obniżenia cen leków. Brytyjska Agencja opublikowała projekt negatywnej rekomendacji (planowana publikacja: kwiecień 2022 r.), w której wskazano na dużą niepewność w zakresie opłacalności kosztowej terapii w porównaniu z terapią standardową.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| W ramach wszystkich analiz | | |
| <p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu lekowego należy uwzględnić nową treść programu w przedłożonych analizach. Ponadto, zwracam się z prośbą o uwzględnienie w ramach opisu rekomendacji refundacyjnych dokumentu NICE z sierpnia 2021 r. (spodziewana data publikacji kwiecień 2022 r.)¹.</p> | TAK | Uzupełniono |
| W ramach analizy klinicznej | | |
| <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Jako komparatory dla zastosowania skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu obrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatiną, ze względu na fakt, iż są to najczęściej stosowane w tej populacji skojarzenia.</p> <p>W analizach nie uwzględniono natomiast populacji pacjentów dotychczas niekwalifikujących się do chemioterapii, którzy, w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanego skojarzenia, mogą kwalifikować się do leczenia immunologicznego. Wydaje się, iż istnieje grupa pacjentów, u których nie ma możliwości przeprowadzenia leczenia o charakterze radykalnym, a jednocześnie stosuje się u nich najlepszą terapię wspomagającą (BSC – ang. best supportive care). Zasadnym jest zatem uwzględnienie BSC jako komparatora dla wnioskowanych technologii w analizowanej populacji.</p> | ? | Przedstawiono wyjaśnienia. |
| <p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie klinicznej w zakresie jakości życia przedstawiono jedynie wykresy dotyczące zmian obciążenia objawami związanymi z chorobą oraz średnich wyników uzyskiwanych w kwestionariuszu EQ-5D-3L VAS. Zasadnym jest</p> | TAK | Uzupełniono |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|---|
| zestawienie otrzymanych wyników końcowych z wartościami początkowymi oraz przeprowadzenie analizy statystycznej wyników uzyskiwanych w porównywanych grupach. | | |
| W ramach analizy ekonomicznej | | |
| <p>1. Analiza zawiera niepełną analizę wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie wrażliwości wnioskodawca uwzględnił dwa warianty założeń dla udziałów PEM+CIS i PEM+KAR w ramieniu CHT. W wersji Word analizy nie przedstawiono analizy progowej dla tych wariantów. Powyższe wymaga uzupełnienia.</p> | TAK | Uzupełniono |
| <p>2. AE zawiera przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, jednakże nie przedstawiono analiz przeprowadzonych w ramach procesu refundacyjnego w innych krajach (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W przedłożonej w dn. 27.10.2021 r. analizie ekonomicznej nie uwzględniono analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby procesu refundacyjnego w Wielkiej Brytanii, opisanej w dokumencie Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma, Appraisal consultation document2.</p> | TAK | Uzupełniono. Wnioskodawca uwzględnił analizę ekonomiczną przeprowadzoną na potrzeby procesu refundacyjnego w Wielkiej Brytanii – NICE 2021. |
| <p>3. Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie został przeprowadzony w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych – MEDLINE (Pubmed). Istnieje konieczność powtórzenia wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz.</p> | TAK | Uzupełniono. Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazie EMBASE, włączając dodatkowo 1 opublikowane badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji. |
| <p>4. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjmuje arbitralne założenie odnośnie średniej masy ciała pacjentów, nie uwzględniając tego parametru w analizie wrażliwości. W związku z tym niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych oszacowań uwzględniających alternatywne założenia dotyczące masy ciała pacjentów z międzybłoniakiem płucnej.</p> <p>Na podstawie wyników badania RCT CheckMate 743 wnioskodawca przyjął różne wartości użyteczności dla stanu po progresji choroby w zależności od stosowanych przed progresją terapii. Biorąc pod uwagę fakt, iż wyniki z badania ekstrapolowane są na 20-letni horyzont analizy, przyjęcie różnic w użytecznościach dla stanu, w którym nie są już stosowane porównywane terapie, a u pacjentów dochodzi do progresji choroby, jest niezasadne. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości należałoby przetestować scenariusz, w którym brak jest różnic w użytecznościach stanu zdrowia po progresji choroby lub różnice te po okresie obserwacji z badania nie istnieją.</p> | TAK | Wyjaśniono założenia dotyczące przyjęcia średniej masy ciała pacjentów. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił  |
| W ramach analizy wpływu na budżet | | |
| <p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).</p> | ! |  |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy wpływu na budżet, na podstawie danych KRN z 2018 r. dotyczących rozpoznania C45 przyjęto liczbę chorych z międzybłoniakiem na poziomie 272, wskazując, że brak jest wyraźnego trendu wzrostowego liczebności populacji w kolejnych latach. Jednakże zdaniem analityków Agencji zaraportowane w KRN dane wskazują na wzrost zachorowalności na przestrzeni lat, co potwierdzają również najnowsze dane KRN za 2019 r., w których liczba pacjentów z rozpoznaniem międzybłoniaka wyniosła 3363. Z tego względu w analizach liczebność chorych z międzybłoniakiem powinny zostać wykorzystane dane z ostatnich lat z uwzględnieniem trendu wzrostowego.</p> | | |
| <p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W celu oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przyjęto wiele założeń, w tym m.in. zawężono populację o odsetek pacjentów kwalifikujących się do stosowania chemioterapii/terapii systemowej. Nie uwzględniono natomiast wzrostu liczebności populacji związanej z faktem, iż u części pacjentów, która dotychczas nie kwalifikowała się do chemioterapii, będzie możliwość zastosowania immunoterapii w I linii leczenia. Proszę o uwzględnienie ewentualnego wzrostu populacji kwalifikującej się do terapii systemowej w oszacowaniach.</p> | ? | <p>Przedstawiono wyjaśnienie. Jednak, biorąc pod uwagę opinie ekspertów Agencji i dokument NICE 2021, analitycy Agencji uznali, iż BSC może stanowić dodatkowy komparator dla wnioskowanej technologii w ograniczonej populacji.</p> |
| <p>3. W analizie wpływu na budżet nie wskazano dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją obejmujących kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej (§ 6 ust. 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet zawarto uzasadnienie kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej jedynie w odniesieniu do leku Opdivo, natomiast nie przedstawiono informacji dotyczących kwalifikacji do nowej/odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Yervoy.</p> | TAK | Uzupełniono |
| W ramach wskazania źródeł | | |
| <p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).</p> <div style="background-color: yellow; height: 20px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div> | TAK | Uzupełniono |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów

Analiza problemu decyzyjnego:

- -

Analiza kliniczna:

- nie przedstawiono wyników skuteczności NIV+IPI w subpopulacjach pacjentów z podziałem na typ histologiczny guza

Analiza ekonomiczna:

- ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy
- brak standaryzacji do warunków polskich kwestionariusza EQ-5D-3L, z którego wyznaczono wartości użyteczności

Analiza wpływu na budżet:

- brak szczegółowych danych epidemiologicznych dla wskazania

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | | |
|--------------------------------|------------|--|
| CheckMate (Baas 2021) | 743 | Baas P., Scherpereel A., Nowak A. K., Fujimoto N., First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet</i> , 2021, 397, 375–86. |
| CheckMate (Peters 2021) | 743 | Peters S., Scherpereel A., et al., First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743, Presented at: 2021 ESMO Congress; September 16-21, 2021; virtual. Abstract LBA65. |
| NICE 2021 | | Single Technology Appraisal. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma [ID1609]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10498/documents/committee-papers (data dostępu: 22.03.2022 r.) |
| Scherpereel 2022 | | Scherpereel A., Antonia S., Bautista Y. et. al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743, <i>Lung Cancer</i> , Volume 167, May 2022, Pages 8-16 |
| Štrbac 2022 | | Štrbac, D.; Dolžan, V. Novel and Future Treatment Options in Mesothelioma: A Systematic Review. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2022, 23, 1975. https://doi.org/10.3390/ijms23041975 |

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | | |
|--|--|--|
| CADTH 2021 | | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Nivolumab in combination with Ipilimumab (Opdivo-Yervoy), Treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma who have not received prior systemic therapy for malignant pleural mesothelioma, Recommendation CADTH Reimbursement Recommendation, August 2021, volume 1, issue 8. źródło: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/PC0229%20Opdivo-Yervoy%20%20Final%20Rec.pdf (data dostępu: 22.03.2022 r.) |
| ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020 | | Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al., ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma, <i>Eur Respir J</i> 2020; 55. |
| ESMO 2021 | | Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, et al., Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of oncology</i> , European Society for Medical Oncology, 2021. |
| GBA 2021 | | Gemeinsamer Bundesausschuss, Nivolumab (new therapeutic indication: malignant pleural mesothelioma, first-line, combination with Ipilimumab) źródło: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8108/2021-12-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-707_TrG_EN.pdf (data dostępu: 22.03.2022 r.) |
| HAS 2021 | | Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence AVIS 17 NOVEMBRE 2021 źródło: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19379_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT19379_19380.pdf (data dostępu: 22.03.2022 r.) |
| NCCN 2022 | | National Comprehensive Cancer Network, Clinical practice Guidelines in Oncology, Malignant Pleural Mesothelioma, version 1. 2022 – December 22, 2021. |
| NCI 2022 | | Malignant Mesothelioma Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version, źródło: https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq#_29 (data dostępu: 22.03.2022 r.) |
| NICE (appraisal consultation document) 2021 | | National Institute for Health and Care Excellence, Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma, Appraisal consultation document, August 2021. źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10498/documents/129 (data dostępu: 22.03.2022 r.) |
| PTOK 2021 | | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i in., Nowotwory klatki piersiowej, wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2021 |
| SEOM 2021 | | Nadal E, Bosch-Barrera J, Cedrés S, et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of malignant pleural mesothelioma (2020) <i>Sociedad Española de Oncología Médica</i> , 2021. |
| SMC 2022 | | Scottish Medicines Consortium, Medicine: nivolumab (brand name: Opdivo®, 07 February 2022) źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6678/de-nivolumab-opdivo-smc2385-1.pdf (22.03.2022 r.) |
| ZN 2021 | | Zorginstituut Nederland, 17.12.2021 r. źródło: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/11/26/acp-advies-ipilimumab-nivolumab-bij-asbestkanker (data dostępu: 22.03.2022 r.) |

Pozostałe publikacje

| | | |
|---------------------|--|--|
| Arnold 2015 | | Arnold D.T., Hooper C. E., Morley A., White P., et al., The effect of chemotherapy on health-related quality of life in mesothelioma: results from the SWAMP trial, <i>Br J Cancer</i> . 2015, 112(7):1183-9. |
| Arnold 2015b | | Arnold D. T., Rowen D., Versteegh M. M., Morley A., Hooper C. E., Maskell N. A., Testing mapping algorithms of the cancer-specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D in malignant mesothelioma, <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2015,13:6. |

| | |
|----------------------------------|---|
| Attard 2014 | Attard, C., et al., Cost-effectiveness of folfirinox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. <i>Current Oncology</i> , 2014, 21(1), e41. |
| ChPL Opdivo | Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.07.2022 r.) |
| ChPL Yervoy | Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.07.2022 r.) |
| FDA 2021 | https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (data dostępu 21.03.2022 r.) |
| FDA 2021_a | https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (data dostępu 21.03.2022 r.) |
| FDA 2021_b | https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event (data dostępu 21.03.2022 r.) |
| FDA 2021_c | https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (data dostępu 21.03.2022 r.) |
| FDA 2017 | https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (data dostępu 21.03.2022 r.) |
| Fennell 2021 | Fennell D. A., Casbard A. C., Porter., et al., A randomized phase II trial of oral vinorebine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2021, 39, 15_suppl, 8507-8507. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8507 [data dostępu: 16.03.2022 r.] |
| Lloyd 2008 | Lloyd, A., et al., Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. <i>Value in Health</i> , 2008, 11(7), 1178-1185. |
| Nafees 2008 | Nafees, B., et al., Health state utilities for non-small cell lung cancer. <i>Health and quality of life outcomes</i> , 2008, 6(1), 84. |
| NCCN 2022 | National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021 – February 16, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf [data dostępu: 16.03.2022 r.] |
| Neumann 2013 | Neumann V., Löseke S., Nowak D., Herth F. J., Tannapfel A., Malignant Pleural Mesothelioma, <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2013; 110(18): 319–26. |
| Opinia RP nr 283/2020 | Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0) Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/240/ORP/U_44_364_26102020_o_283_Opdivo_nivolumab.pdf (data dostępu 07.07.2022 r.) |
| Opinia AOTMiT nr 140/2020 | Opinia nr 140/2020 z dnia 30 październ ka 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/240/REK/140_2020_Opdivo.pdf (data dostępu 07.07.2022 r.) |
| Raport WS.422.5.2020 | Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/10.22_WS.422.5_RDTL_Opdivo_niwolumab_C45.0_BIP.pdf (data dostępu 22.03.2022 r.) |
| Rejestr SEER | https://seer.cancer.gov/ [data dostępu: 16.03.2022 r.] |
| Rekomendacja 52/2021 | Rekomendacja nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/REK/BP_RP_52_2021_Opdivo_REOPTR.pdf (data dostępu: 22.03.2022 r.) |
| Raeseid 2016 | Raeseid M. C., Gormly K., Neuhaus S. J. et al., Primary pericardial mesothelioma presenting as multiple pericardial masses on CT; a case report, <i>BJR Case Rep</i> 2016; 2: 20150295. |
| Robinson 2012 | Robinson, B. M., Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. <i>Ann Cardiothorac Surg</i> , 2012, 1(4): 491-496. |
| Shavelle 2017 | Shavelle R., Vavra-Musser K., Lee J., Brooks J., Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma, <i>Lung Cancer Int.</i> , 2017: 2782590. |
| Stanowisko RP nr 51/2021 | Stanowisko 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)”, źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/10052021_s_51_Opdivo_nivolumabu_m_w_ref_zacz_REOPTR.pdf (data dostępu 22.03.2022 r.) |
| Stebbing 2009 | Stebbing J., Powles T., McPherson K., et al., The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma, <i>Lung Cancer</i> , 2009, 63(1):94-7. |

Tanaka 2021 Tanaka, T., et al., Relationship Between Physical Function and Health Utility in Patients Undergoing Surgical Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma. Integrative Cancer Therapies, 2021, 20.



Zalcman 2016 Zalcman, G., et al., Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, The Lancet, 2016, 387(10026), 1405-1414.

15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, Analiza problemu decyzyjnego, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- Załącznik 2. ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza kliniczna, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- Załącznik 3. ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza ekonomiczna, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- Załącznik 4. ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- Załącznik 5. ██████████ – Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej – Analiza racjonalizacyjna, healthquest, Warszawa, 2021 r.
- Załącznik 6. ██████████ – Uzupelnienie analiz HTA wzgledem minimalnych wymagan, healthquest, Warszawa, 2022 r.