



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego
lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501,*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518,*

w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0 Niwolumab i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu do poziomu, który umożliwi

Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego – jak w stanowisku poniżej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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). 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. Mediana czasu przeżycia w zależności od zasięgu 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.



Alternatywną technologią medyczną jest skojarzone leczenie z zastosowaniem pemetreksedu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną oraz w szczególnych sytuacjach klinicznych najlepsza terapia wspomagająca BSC (ang. best supportive care).

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.

Dowody naukowe

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 karboplatyną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia.

Analiza skuteczności

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%. 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. 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. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIV+IPI wyniosła 6,8 mies., a w grupie chorych CHT 7,2 mies.

W okresie obserwacji o medianie równej 29,7 mies. odnotowano istotnie statystycznie mniejszą szansę występowania kontroli choroby w ramieniu pacjentów leczonych NIV+IPI, w porównaniu z grupą pacjentów stosujących standardową chemioterapię. 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., a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią

16,5 mies. Mediana przeżycia całkowitego podczas okresu obserwacji wynoszącego 29,7 mies. w grupie chorych z postacią nienabłonkową guza, leczonych NIV+IPI wyniosła 18,1 mies., a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 8,8 mies..

Wykazano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z nienabłonkowym MPM leczonych NIV+IPI w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią. 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.

Analiza bezpieczeństwa

W okresie obserwacji 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. W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. stopnia częściej w grupie NIV+IPI występowała biegunka i podwyższone stężenie lipazy, natomiast 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.

Rekomendacje kliniczne

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.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności dla porównania 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 karboplatyną, w leczeniu dorosłych pacjentów w pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

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 istotną statystycznie poprawą w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycie całkowite), w porównaniu z komparatorem (pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna). W rekomendacjach pozytywnych warunkowo również wskazuje się na uzyskaną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w ramieniu Opdivo i Yervoy, jednak zwracano uwagę na wysoki koszt leków.

Z tego względu wydano pozytywne rekomendacje, pod warunkiem obniżenia cen leków.



Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leków Opdivo i Yervoy, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, przy czym Rada zwraca uwagę, że wykazano różnice w uzyskiwanych wynikach pomiędzy pacjentami o różnych typach histologicznych guza (typ nabłonkowy vs. typ nienabłonkowy). Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest bardzo kosztowne i konieczne jest obniżenie ceny leku

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.5.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego »Leczenie nie drobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD 10 C45)«”. Data ukończenia: 7 lipca 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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.