

Rekomendacja nr 81/2022

z dnia 25 sierpnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku

**Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab)
w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka
jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” pod warunkiem [redacted] oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka o mechanizmie zabezpieczającym maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na dwóch jednoramiennych badaniach klinicznych fazy II: CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL, w których uczestniczyli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC, ang. *metastatic colorectal cancer*) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).

W badaniu CheckMate 142 odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) wyniósł 61% w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR) oraz 65% w ocenie badacza (IA). W badaniu GERCOR NIPICOL odsetek pacjentów z ORR wyniósł 60%, zarówno w ocenie wg kryteriów RECIST ver. 1.1, jak i iRECIST, natomiast kontrolę choroby (DCR ang. *disease control rate*) uzyskano u 89% pacjentów wg RECIST ver. 1.1 oraz 91% wg iRECIST.

Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie zaślepionej niezależnej komisji w badaniu CheckMate 142 wyniosła 56,3 mies., a w pozostałych przypadkach nie została osiągnięta (badanie CheckMate 142 w ocenie badacza oraz badanie GERCOR NIPICOL). W badaniu CheckMate 142 odsetek przeżycia wolnego od progresji wynosił od 52,8% do 54,5% dla 48-miesięcznego okresu obserwacji.

Odnotowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych w większości domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz w kwestionariuszu EQ-5D-3L w okresie obserwacji do 199 tyg. w badaniu Checkmate 142.

Należy pamiętać, że są to badania jednoramienne, a więc nie jest możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników ze względu na brak ramienia referencyjnego. Ponadto badania te są aktualnie prowadzone i końcowe wyniki nie są dostępne.

W zestawieniu jakościowym wyników dla NIV+IPI w porównaniu do standardu postępowania (SoC), w większości ocenianych punktów końcowych można zauważyć nominalną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. U pacjentów leczonych NIV+IPI nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a w badaniach dla SoC mediany przeżyć wyniosły od 3,6 mies. do 21,6 mies.

Należy mieć jednak na uwadze, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem ani badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Badania uwzględnione w przeprowadzonym zestawieniu jakościowym [redacted] charakteryzują się heterogenicznością, wynikającą m.in. z typu badań (badania jednoramienne, badania typu RWD (ang. *real world data*)) czy odmiennych definicji punktów końcowych.

Powyższe wyniki uzasadniają potrzebę [redacted] Tym samym zasadna [redacted] w postaci zapłaty za efekt terapii, związany z medianą obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Zwrócono także uwagę na profil działań niepożądanych. Stosowanie NIV+IPI wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych (99% pacjentów w badaniu CheckMate 142, w tym stopnia 3–4. u 62% pacjentów). W badaniu CheckMate 142 zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem NIV+IPI odnotowano u 85% chorych, natomiast stopnia 3–4. u 32% pacjentów. W badaniu GERCOR NIPICOL zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano u 86% pacjentów, a stopnia 3-4. u 30% pacjentów .

Zgodnie z wynikami analizy użyteczności kosztów, stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do wybranego komparatora jest [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla porównania NIV+IPI vs SoC wyniósł [redacted]

Prawdopodobieństwo osiągnięcia opłacalności kosztowej z perspektywy NFZ [redacted] Niepewności w tym aspekcie oceny powinny skutkować [redacted]

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie leku refundacją wiązałoby się [redacted] wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej.

[redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji. Koszt leków Opdivo i Yervoy to [redacted]

Istnieje również niepewność związana z oszacowaniami wnioskodawcy dotyczącymi liczebności populacji oraz rozpowszechnienia terapii, gdyż [redacted]

Należy mieć również na uwadze [redacted]

Konkludując, ze względu na możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, objęcie refundacją ocenianych produktów leczniczych jest uzasadnione. Jednakże istnieje szereg niepewności związanych z ograniczeniami analizy klinicznej a także z liczebnością populacji docelowej, a w konsekwencji – całkowitym kosztem terapii. Ewentualna refundacja musiałaby się wiązać z [redacted] oraz wdrożeniem dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite wydatki z budżetu płatnika poprzez uzależnienie go od efektu terapii oraz dostosowaniem zapisów istniejącego programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Przedmiot wniosku

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

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

w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej. [redacted]

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

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), obejmuje kody ICD-10: C18-C20:

- C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego;
- C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

CRC powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (ang. *replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2 (ang. *mismatch repair genes*, MMR, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. *microsatellite instability*).

Do oceny zaawansowania procesu nowotworowego raka jelita grubego stosuje się klasyfikację TNM, która opiera się na 3 składowych (T – wielkości/rozległości guza pierwotnego, N – braku lub obecności oraz rozległości przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych, M – braku lub obecności przerzutu odległego).

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie, powodującą rocznie około 600 000 zgonów.

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia).

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet. Obecność MSI-H stanowi pozytywny czynnik rokowniczy (odpowiedź na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, zwiększona przeżywalność).

Alternatywna technologia medyczna

Pacjenci we wnioskowanym wskazaniu mają dostęp do terapii afilliberceptem, cetuksymabem, panitumumabem, triflurydyną z typiracylem w programie lekowym B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” oraz leków z katalogu chemioterapii (kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, okreotyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid, bewacyzumab).

Jako komparator wnioskodawca wskazał standard postępowania (standard of care), który stanowi komparator zagregowany ("koszyk terapii"). Wnioskodawca jako technologie opcjonalne uwzględnił schematy:

- FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/panitumumab,
- FOLFIRI + bewacyzumab,
- FOLFOX-4 + bewacyzumab,
- FOLFIRI + aflibercept,
- cetuksymab/panitumumab w monoterapii,
- triflurydyna/typiracyl,
- CAPOX (XELOX),
- fluoropirymidynę w monoterapii.

Schematy FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab są finansowane w Polsce w 1. linii leczenia raka jelita grubego. W skład populacji docelowej wchodzi również podgrupa

pacjentów

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatora przez wnioskodawcę uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

- złośliwym międzybłoniakiem płucnej,
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP),
- czerniakiem i w leczeniu uzupełniającym czerniaka,
- rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC),
- klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL),
- płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN),
- rakiem urotelialnym,
- płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC),
- rakiem jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną,
- gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku i w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej skojarzonej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie.

W przeglądzie systematycznym odnaleziono:

- CheckMate 142 - jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe badanie II fazy u pacjentów z rakiem jelita grubego z nietolerancją chemioterapii opartej o fluoropirymidynę

lub progresją choroby w trakcie jej trwania lub po jej zakończeniu. Liczba pacjentów: 119. Okres obserwacji: IV cut-off X 2020 r.: 51,1 mies.

- GERCOR NIPICOL - jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe badanie II fazy u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością dMMR/MSI-H i nietolerancją standardowej terapii (fluoropirymidyna, oksaliplatyna, irynotekan, anty-VEGF i anty-EGFR w przypadku braku mutacji genów RAS/RAF) lub progresją choroby w trakcie jej trwania lub po jej zakończeniu. Liczba pacjentów: 57. Mediana okresu obserwacji: 18,1 mies.

Do analizy włączono także dodatkowe źródła:

- Corti 2021 - badanie obserwacyjne typu RWD (ang. *real world data*), w którym uczestniczyli pacjenci z mCRC z dMMR/MSI-H stosujący immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1/PD-L1 z/bez anty-CTLA-4). Liczba pacjentów: N=163 (126 (77,3%) otrzymywało wcześniejsze leczenie systemowe) [NIV+IPI: n=53; NIV: n=77; pembrolizumab (PEM): n=16; Dostarlimab: n=17]. Mediana okresu obserwacji: 31 mies.
- Ludford 2021 - badanie obserwacyjne typu RWD (ang. *real world data*), w którym uczestniczyli pacjenci z nieresekcyjnym CRC w stadium III–IV z dMMR/MSI-H stosujący immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1/PD-L1 z/bez anty-CTLA-4). Liczba pacjentów: N=14 [NIV+IPI: n=6; NIV: n=3; pembrolizumab (PEM): n=5]. Mediana okresu obserwacji: 22 mies
- Tougeron 2020 – badanie obserwacyjne typu RWD (ang. *real world data*), w którym oceniano przeżycie i wrażliwość na chemioterapię pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC. Liczba pacjentów: II linia SoC: n=136; III linia SoC: N=56. Mediana okresu obserwacji: 38,05 mies.
- Wensink 2021 – badanie obserwacyjne typu RWD (ang. *real world data*), w którym oceniano przeżycie pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC przed wdrożeniem immunoterapii. Mediana okresu obserwacji: *population-based patients*: 8,3 mies. *trials-based patients*: 16,8 mies.
- Alex 2017 - badanie kliniczno-kontrolne, w którym oceniano odpowiedź na chemioterapię u pacjentów z mCRC, w zależności od obecności lub braku dMMR/MSI-H. Liczba pacjentów: II linia SoC: n=22; III linia SoC: N=8. Mediana okresu obserwacji: 41,8 mies.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono przy pomocy skali NICE:

- CheckMate 142, GERCOR NIPICOL - 7/8 punktów;
- Corti 2021, Wensink 2021 - 5/8 punktów;

- Tougeron 2020 - 6/8 punktów;
- Ludford 2021- 4/8 punktów;
- Alex 2017 - 6/8 punktów.

W rekomendacji odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników opracowań wtórnych Toh 2016, Gu 2019, Wrobel 2019, Petrelli 2020, Tang 2021, Therkildsen 2021, Wilson 2021, Pyo 2021, Shek 2021 ze względu na ich krytycznie niską jakość według skali AMSTAR II.

Skuteczność

Przedstawione wyniki z badania CheckMate 142 odnoszą się do grupy uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H, stosujących terapię skojarzoną niwolumab z ipilimumabem (NIV+IPI). Stanowią więc oni populację analogiczną do wnioskowanej.

Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) NIV+IPI wyniósł:

- w badaniu CheckMate 142
 - 61% w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR, ang. *blinded independent committee review*),
 - 65% w ocenie badacza (IA, ang. *investigator assessment*),
- w badaniu GERCOR NIPICOL 60%.

Kontrolę choroby (DCR, ang. *disease control rate*) odnotowano u:

- ponad 80% pacjentów leczonych NIV+IPI, zarówno w ocenie BICR, jak i IA (badanie CheckMate 142);
- 89% pacjentów wg RECIST ver. 1.1¹ oraz 91% wg iRECIST² (badanie GERCOR NIPICOL).

W badaniu CheckMate 142 uzyskano:

- odpowiedź całkowitą (CR, ang. *complete response*):
 - u 20% pacjentów wg BICR,
 - u 13% pacjentów wg IA,
- odpowiedź częściową (PR, ang. *partial response*):
 - u 41% pacjentów wg BICR,
 - u 52% pacjentów wg IA,
- chorobę stabilną:
 - u 23% pacjentów wg BICR,
 - u 21% pacjentów wg IA.

W badaniu GERCOR NIPICOL uzyskano:

¹ kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych, ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*

² kryteria RECIST zmodyfikowane do oceny odpowiedzi na immunoterapię, ang. *modified RECIST for immune-based therapeutics*

- odpowiedź całkowitą (CR) u 19% pacjentów wg RECIST ver. 1.1. i iRECIST,
- odpowiedź częściową (PR) u 40% pacjentów wg RECIST ver. 1.1. i iRECIST,
- chorobę stabilną:
 - u 30% wg RECIST ver. 1.1.,
 - u 32% wg iRECIST.

Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie zaślepionej niezależnej komisji wyniosła 56,3 mies. (badanie CheckMate 142), natomiast w pozostałych przypadkach nie została osiągnięta (badanie CheckMate w ocenie badacza oraz badanie GERCOR NIPICOL).

W badaniach CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL w 12- miesięcznym okresie obserwacji odsetki przeżycia wolnego od progresji wynosiły od 70,6% do 76,5% w zależności od kryterium oceny.

W badaniu CheckMate 142 w 48-miesięcznym okresie obserwacji odsetek przeżycia wolnego od progresji wynosił od 52,8% do 54,5%.

Mediany przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIV+IPI nie zostały osiągnięte.

W badaniu Checkmate 142 zaobserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych w większości domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire*) oraz w kwestionariuszu EQ-5D-3L, tj. funkcjonowanie emocjonalne, ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych oraz funkcjonowanie społeczne; dla okresu obserwacji do 199 tyg.

Badania real-world data dla NIV+IPI

W badaniu Corti 2021 u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem mediany przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nie zostały osiągnięte. Estymowane odsetki 36-mies. przeżycia całkowitego i wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 73,3% oraz 67,4%.

W badaniu Ludford 2021 u wszystkich pacjentów poddanych terapii niwolumabem z ipilimumabem uzyskano kontrolę choroby, w tym:

- ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano u 67%,
- całkowitą odpowiedź u 17%,
- częściową odpowiedź u 50%,
- chorobę stabilną u 33% pacjentów.

Zestawienie jakościowe – NIV+IPI vs SoC

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła u pacjentów leczonych:

- NIV+IPI (badania CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL) - nie została osiągnięta;
- SoC II linia:
 - badanie Wensink 2021 - 6,2 mies. [5,4; 8,9]
 - badanie Tougeron 2020 - 21,6 mies. [14,2; 25,3]
- SoC III linia:
 - badanie Wensink 2021 - 3,6 mies. [2,7; NR]

- o badanie Tougeron 2020 - 13,7 mies. [8,6; 20,8]

Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła u pacjentów leczonych:

- NIV+IPI (badania CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL) - nie została osiągnięta;
- SoC II linia:
 - o badanie Wensink 2021 - 2,2 mies. [1,9; 4,2]
 - o badanie Tougeron 2020 - 4,4 mies. [3,5; 5,4]
- SoC III linia:
 - o badanie Tougeron 2020 - 3,6 mies. [2,3; 4,6].

Bezpieczeństwo

W badaniu CheckMate 142 u 99% pacjentów leczonych NIV+IPI zaobserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w tym u 62% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3–4. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem NIV+IPI odnotowano u 85% chorych, natomiast stopnia 3–4 u 32% pacjentów.

W badaniu GERCOR NIPICOL u 56% pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano u 86%, natomiast stopnia 3-4. u 30% badanych.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę (58%), gorączkę (45%), świąd i kaszel (35%) oraz zmęczenie i anemię (34%).

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowywanych u $\geq 20\%$ pacjentów występowały:

- biegunka (CheckMate 142: 27%, GERCOR NIPICOL: 35%),

- świąd (CheckMate 142: 21%),
- zmęczenie (GERCOR NIPICOL: 46%).

Zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia odnotowywano u niskiego odsetka chorych, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej, które wystąpiło u 8–9% pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Overman 2022

W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki z badania Checkmate 142 dla 5-letniego okresu follow-up w trzech kohortach. Poniżej przedstawiono wyniki dla kohorty drugiej (n=119), w której terapię skojarzoną NIV+IPI stosowano u uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H, czyli w populacji analogicznej do wnioskowanej.

Mediana czasu obserwacji (licząc czas od podania pierwszej dawki do momentu cut-off) wyniosła 64,0 mies. (zakres: 60,0–75,8 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza została zaobserwowana u 65% badanych (95% CI: 55; 73), progresja choroby (PD) wystąpiła u 12% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. Odsetek 48-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniósł 54% (95% CI: 44; 63), natomiast odsetek 48-miesięcznego przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 71% (95% CI: 62; 78).

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia wystąpiły u 32% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 13% pacjentów.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Podczas leczenia skojarzonego pacjentów z rakiem jelita grubego z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H), spowodowanej nieprawidłowym funkcjonowaniem kompleksu białek uczestniczących w naprawie DNA (dMMR), wśród działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszano, m.in.: zakażenia górnych dróg oddechowych, limfocytopenię, leukopenię, neutropenię (notowano przypadki zagrożenia życia trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), małopłytkowość, niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemię (notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), hipoglikemię, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, biegunkę, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypkę, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączkę, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperkalcemię, hipokalcemię, hiperkaliemię, hipokaliemię, hipomagnezemię, hiponatremię.

Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań eksperymentalnych z randomizacją oraz przeglądów systematycznych wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej w populacji docelowej pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie względem wybranych komparatorów.
- Nie odnaleziono badań eksperymentalnych odnoszących się do standardowego postępowania stosowanego we wnioskowanej populacji.
- Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji przedstawiono na podstawie

badzeń jednoramiennych CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL oraz badań typu *real-world* (Corti 2021 i Ludford 2021).

- 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 parametrów.
- Pacjenci przyjmujący NIV+IPI otrzymali wcześniejszych więcej linii leczenia. W badaniach CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL $\geq 40\%$ pacjentów otrzymało uprzednio co najmniej III linii leczenia, a w badaniach dla komparatora pacjenci otrzymali uprzednio I lub II linii terapeutyczne.
- Badania CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL są badaniami trwającymi, dlatego też ostateczne wyniki nie są dostępne i nie zostały jeszcze opublikowane.
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. PFS i OS były natomiast punktami eksploracyjnymi. Definicje poszczególnych punktów końcowych różniły się pomiędzy badaniami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- W jakościowym zestawieniu wyników dla NIV+IPI w porównaniu do SoC należy mieć na uwadze heterogeniczność uwzględnionych badań, która przekłada się na wiarygodność zestawienia.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) (NIV+IPI) w porównaniu ze standardem opieki (ang. *standard of care*, SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC, ang. *metastatic colorectal cancer*) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, ang. *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W ocenie opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (50 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie CUA uwzględniono koszty: leków, podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii i progresji choroby, kolejnej linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIV+IPI w miejsce opieki standardowej z perspektywy NFZ jest [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania NIV+IPI vs SoC wyniósł:

[redacted]

[redacted]

Wnioskodawca oszacował wartość progowych cen zbytu netto dla porównania NIV+IPI vs SoC, które wynoszą:

[redacted] leku Opdivo:

[redacted]

[redacted]

[redacted] leku Yervoy:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
Wyznaczono również cenę przy założeniu zmiany ceny wyłącznie niwolumabu (przy niezmienionej cenie ipilimumabu). Cena zbytu netto za mg produktu leczniczego Opdivo wyniosła [redacted]
[redacted]

Cena produktu leczniczego Yervoy przy założeniu zmiany ceny wyłącznie ipilimumabu (przy niezmienionej cenie niwolumabu) wynosi [redacted]
[redacted]

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

W jednokierunkowej deterministycznej analizie wrażliwości:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
Największy wpływ na wzrost wartości ICUR [redacted]
[redacted]
[redacted]

Największy wpływ na spadek wartości ICUR [redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, iż prawdopodobieństwo uzyskania kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii wynosi [redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej:

[redacted] Wnioskowanie o wyższej skuteczności ocenianej interwencji względem szeregu terapii stosowanych obecnie w populacji docelowej jest ograniczone. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem ani badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Dlatego też wykorzystano dane niepublikowane, pochodzące [redacted]
[redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz 463 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (SoC), w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowych cen zbytu netto, przy których koszt stosowania Opdivo i Yervoy jest nie wyższy niż koszt stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi:

[redacted] leku Opdivo:

[redacted] leku Yervoy:

Wyznaczono również cenę przy założeniu zmiany ceny wyłącznie niwolumabu (przy niezmienionej cenie ipilimumabu). Cena zbytu netto za mg produktu leczniczego Opdivo wyniosła [redacted]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (perspektywa wspólna) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted]

[redacted] objęcie refundacją produktów Opdivo i Yervoy w programie lekowym, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji i ok. [redacted] w roku kolejnym. Kwota refundacji produktów leczniczych wynosi odpowiednio [redacted]

wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej w stosunku do scenariusza istniejącego o ok. Kwota refundacji produktów leczniczych wynosi odpowiednio

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie wrażliwości:

- w scenariuszu minimalnym wykazano kosztów inkrementalnych w I. roku i w II. roku refundacji ;
- w scenariuszu maksymalnym wykazano kosztów inkrementalnych o w I. i II. roku refundacji analizy podstawowej.

Ograniczenia

Ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- Głównym ograniczeniem jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii z różnych źródeł, tj. badania Checkmate 142 dla NIV+IPI i dla komparatora. Ograniczenia analizy klinicznej przedstawiono powyżej i przekładają się one na niepewność wnioskowania analizy wpływu na budżet.
- Założenia odnoszące się do populacji polskiej oraz do zmian w analizowanym rynku leków Oszacowana liczebność populacji docelowej w zakresie wskazanym przez ekspertów ankietowanych przez Agencję. Nie odnaleziono danych pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie rozpowszechnienia terapii NIV+IPI w scenariuszu nowym.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

oraz wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka o mechanizmie zabezpieczającym maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które mają pokryć szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leków Opdivo i Yervoy w programie lekowym.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na [REDACTED]

Jeśli ww. propozycja zostałaby zrealizowana, płatnik publiczny mógłby [REDACTED]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022)
- National Cancer Institute (NCI 2022)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)
- Alberta Health Services (AHS 2021)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2020)

Wytyczne wskazują kilka schematów leczenia, które mogą zostać zastosowane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego.

Najważniejszymi parametrami decydującymi o wyborze leczenia są:

- występowanie określonych mutacji genetycznych,
- stan sprawności pacjenta,
- dynamika choroby nowotworowej,
- choroby współwystępujące,
- przewidywana toksyczność leczenia.

W zależności od statusu genów, dla których wykazano powiązanie z rakiem jelita grubego (CRC), zaleca się stosowanie określonych schematów leczenia, np.:

- KRAS/NRAS/BRAF WT → FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab;
- RAS MUT → bewacyzumab.

W wytycznych NCCN oraz NCI z 2022 r. zaleca się stosowanie niwolumabu z ipilimumabem, przy czym w wytycznych NCI wskazano, że takie skojarzenie należy stosować u pacjentów po co najmniej 1 linii chemioterapii.

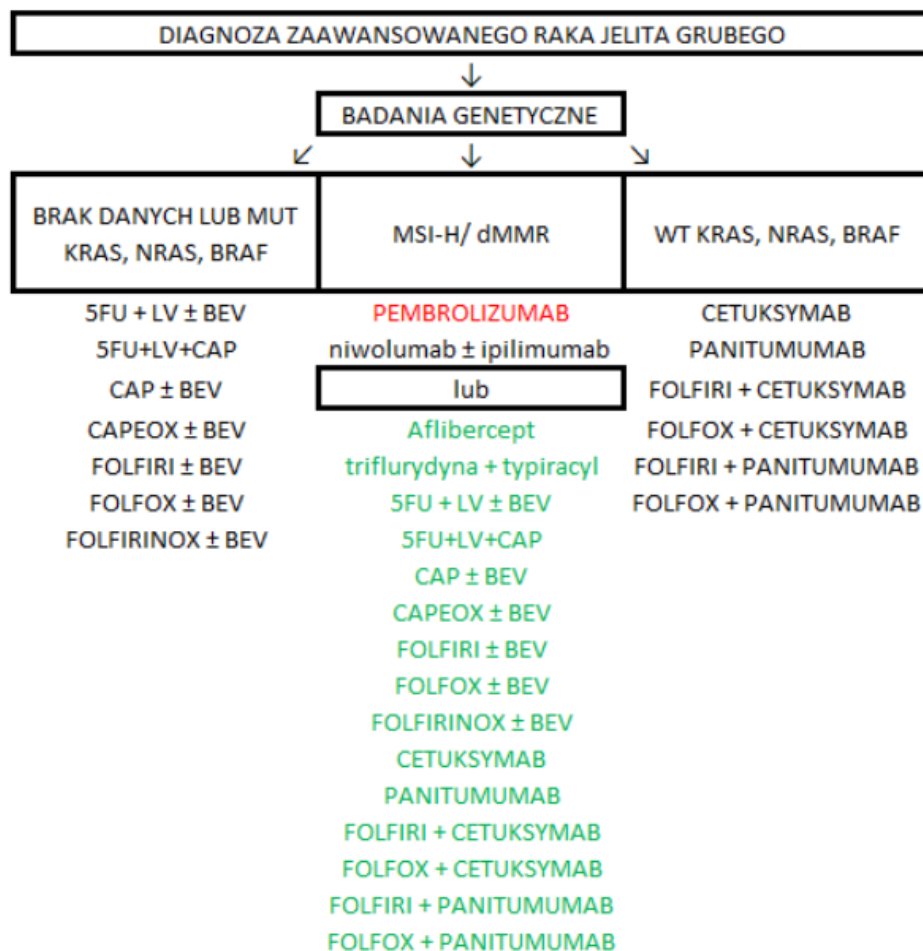
NICE zaleca stosowanie niwolumabu z ipilimumabem u pacjentów po uprzednim leczeniu chemioterapią opartą o fluoropirymidynę.

Wytyczne AHS z 2021 r. wskazują leczenie możliwe do zastosowania w przypadku stwierdzenia MSI-H/dMMR, natomiast nie odnoszą się do stosowania niwolumabu z ipilimumabem.

Wytyczne PTOK 2020 nie odnoszą się do leczenia pacjentów z MSI-H/dMMR.

Amerykańskie wytyczne ASCO 2020 wskazują na możliwość stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w drugiej i kolejnych liniach leczenia, o ile nie były stosowane wcześniej (przy czym wskazują, że w momencie tworzenia wytycznych FDA nie zaakceptowało żadnego inhibitora do stosowania w pierwszej linii leczenia).

Poniżej przedstawiono schemat postępowania w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego opracowany przez Agencję na podstawie odnalezionych wytycznych. Na zielono zaznaczono terapie refundowane w Polsce, a na czerwono nierefundowane.



Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (Gemeinsamer Bundesausschuss - G-BA 2022, Haute Autorité de Santé – HAS 2021, Scottish Medicine Consortium - SMC 2021, National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2021) oraz 1 rekomendację negatywną (Haute Autorité de Santé – HAS 2021).

W rekomendacjach pozytywnych wskazano głównie na wyniki odpowiedzi pacjentów na leczenie. Niemiecka agencja G-BA wydała rekomendację pozytywną, aale zaznaczyła, że przedstawione dowody nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści dla pacjentów.

W rekomendacji negatywnej wskazano na brak dowodów na skuteczność działania analizowanych leków u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z dMMR lub MSI-H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie, którzy otrzymywali wcześniej immunoterapię.

We wnioskowanym wskazaniu obejmującym leczenie zaawansowanego raka jelita grubego, terapia skojarzona Opdivo i Yervoy jest refundowana

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.06.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4500.3846.2021.14.PTO, PLR.4500.3847.2021.14.PTO, PLR.4500.3848.2021.14.PTO, PLR.4500.3849.2021.14.PTO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 78/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.
2. Raport nr : OT.4231.29.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 11.08.2022 r.