

## Rekomendacja nr 1/2016

z dnia 8 stycznia 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo  
(niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4  
ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10  
mg/ml, a'10 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka  
skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III  
(nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml,

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”.

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml,

w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w terapii zaawansowanego czerniaka.

Randomizowane badanie kliniczne porównujące niwolumab z dakarbazyną w I linii leczenia wykazało skuteczność dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź całkowita, obiektywna odpowiedź na leczenie.

Natomiast porównanie pośrednie z dabrafenibem oraz wemurafenibem w zależności od przyjętego źródła danych wykazuje odmienne wyniki. Wskazuje to na znaczne ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników.

Brak jest randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio (czy też nawet pozwalających na porównanie pośrednie) przedstawiających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w II linii leczenia. Przedstawione porównanie ma charakter opisowy, przeprowadzono je zestawiając wyniki z konkretnych ramion pojedynczych badań. Wnioskowanie na podstawie tak przeprowadzonej analizy porównawczej wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności, a uzyskane efekty mogą nie odpowiadać rzeczywistości płatnika.

Analiza ekonomiczna, wskazuje na kosztową efektywność czy też dominację wnioskowanej terapii względem droższych interwencji. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Wykazana efektywność kosztowa dotyczy terapii, które były nieefektywne kosztowo, natomiast względem tańszej terapii (dakarbazyny) próg opłacalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, a przy tym zaproponowany instrument podziału ryzyka, w nieznacznym stopniu wpływa na zmniejszenie wydatków po stronie płatnika publicznego.

W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując niwolumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo dla których wnioskowana cena wynosi:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501 – [REDACTED] PLN
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518 – [REDACTED] PLN

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry (komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka), błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys.

u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Wnioskowany program lekowy obejmuje pacjentów z III nieoperacyjnym stopniem oraz IV. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W pierwszej linii leczenia wnioskodawca przyjął jako technologie alternatywne dakarbazynę (DTIC) w monoterapii bez względu na obecność mutacji BRAF. Jako komparatory dodatkowe przyjęto wemurafenib (WEM) i dabrafenib (DAB) w populacji pacjentów z mutacją BRAF. W drugiej linii leczenia jako komparator wnioskodawca przyjął ipilimumab (IPI), bez względu na obecność mutacji BRAF. Wybrane alternatywne technologie lekowe stanowią aktualną praktykę w Polsce oraz są jednocześnie rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego. Leki te są również refundowane ze środków publicznych.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Niwolumab (NIV) poprzez oddziaływanie na receptor programowej śmierci komórki 1 (PD-1) wpływa na limfocyty T, które są odpowiedzialne między innymi za odpowiedź przeciwnowotworową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo, wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego stanowią zawężenie wskazania rejestracyjnego dotyczącego terapii czerniaka. Zawężają możliwe zastosowanie niwolumabu do I lub II linii leczenia.

### **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.*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił 5 pierwotnych badań z randomizacją, na podstawie których przedstawił skuteczność NIV we wnioskowanym wskazaniu:

- 1 badanie dla interwencji, porównujące NIV vs. DICT (Robert 2014) – I linia leczenia
- 2 badania dla komparatorów, które posłużyły do porównania pośredniego metodą Buchera, porównujących:
  - WEM vs DTIC (BRIM-3);

- DAB vs DTIC (BREAK-3);
- 3 badania przedstawiające skuteczność ipilimumabu we wnioskowanym wskazaniu
  - IPI+placebo (PLC) vs IPI+gp100 vs gp100 (Hodi 2010);
  - IPI 3 mg/kg vs IPI 0,3 mg/kg vs IPI 10 mg/kg (Wolchok 2010).
  - NIVO vs DTIC+paklitaksel (PAKL) (Weber 2015).

Robert 2014 – w badaniu wzięło udział 418 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 na 5 możliwych punktów w skali Jadad, okres obserwacji wynosił 5,2-16,7 miesiąca;

BRIM-3 – w badaniu wzięło udział 675 pacjentów, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak zaślepienia), okres obserwacji wynosił:

- grupa WEM - czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 3,8 miesiąca;
- grupa DTIC: czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 2,3 miesiąca.

BREAK-3 – w badaniu wzięło udział 250 pacjentów, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak zaślepienia), mediana 15,2 miesiąca dla DBF i 12,7 miesiąca dla DTIC.

Weber 2015 – w badaniu wzięło udział 405 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak zaślepienia), mediana okresu obserwacji wynosiła 8,4 miesiąca.

Hodi 2010 – w badaniu wzięło udział 676 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak opisu randomizacji), maksymalny okres obserwacji wynosił 55 miesięcy (dla grupy IPI mediana wynosiła 27,8 miesiąca).

Wolchok 2010 – w badaniu wzięło udział 216 pacjentów, wiarygodność metodologiczna oceniono na 5 na 5 punktów w skali Jadad, mediana okresu obserwacji dla dawki 3 mg/kg wynosiła 8,7 miesiąca.

Dodatkowo włączono badanie Topalian 2012\_2014 nierandomizowane otwarte badanie prowadzone w schemacie kohort równoległych. Maksymalny okres obserwacji wynosił 96 tygodni. Badanie miało na celu porównać dawki NIVO: 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg

#### I linia leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do wnioskowanego wskazania. W przypadku wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie przedstawiono jedynie dane dotyczące odpowiedzi ogółem oraz całkowitej odpowiedzi.

Zgodnie z wynikami randomizowanego badania, NIVO wykazało istotną statystycznie poprawę względem DTIC:

- zmniejszając o 58% ryzyko zgonu – hazard względny (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59);
- zmniejszając o 57% ryzyko progresji choroby lub zgonu– HR=0,43 (95% CI: 0,34; 0,56);
- zwiększając ponad 4 krotnie szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *objective response rate*) – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wyniósł 4,11 (95% CI: 2,49; 6,90)
- zwiększając ponad 8 krotnie szansę całkowitej odpowiedzi na leczenie – OR=8,49 (95% CI: 1,93; 37,43)

W badaniu tym nie wykazano istotnego statystycznie wpływu NIVO w porównaniu z DICT odnośnie redukcji wielkości guza  $\geq 30\%$  u pacjentów z progresją

#### NIVO vs WEM

Dla porównania pośredniego niwolumabu z wemurafenibem przedstawiono wyniki w zależności od źródła danych dla ramienia wemurafenibu – publikacji Chapman 2011, w której przedstawiono wyniki analizy przejściowej, tj. z wcześniejszą datą odcięcia danych, oraz publikacji McArthur 2014, uwzględniającej dłuższy czas obserwacji w tym samym badaniu, lecz także wyniki uzyskane po zmianie protokołu i przejściu przez część pacjentów z ramienia wemurafenibu do ramienia dakarbazyny. Poniżej przedstawione wyniki, odnośnie publikacji McArthur 2014, uwzględniają dane dotyczące przeżycia ogółem i bez progresji, w których wyniki pacjentów były cenzorowane w momencie zmiany terapii.

Zgodnie z wykonanym porównaniem pośrednim, korzystając z publikacji Chapman 2011 stosowanie NIVO w porównaniu z WEM:

- wiązało się z istotnym statystycznie (na niekorzyść NIVO):
  - zwiększeniem o 65% ryzyka progresji lub zgonu – HR=1,65 (95% CI: 1,16; 2,36);
  - zmniejszeniem o 75% szansy na ORR – OR=0,25 (95% CI: 0,13; 0,49);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla:
  - przeżycia całkowitego;
  - całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Natomiast zgodnie z wykonanym porównaniem pośrednim, korzystając z publikacji McArthur 2014 stosowanie NIVO w porównaniu z WEM:

- wiązało się z istotnie statystycznie:
  - na korzyść NIVO: zmniejszeniem o 40% ryzyka zgonu – HR=0,60 (95% CI: 0,40; 0,89);
  - na niekorzyść NIVO: zmniejszeniem o 71% szansy na ORR – OR=0,29 (95% CI: 0,15; 0,58)
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla:
  - przeżycia wolnego od progresji;
  - całkowitej odpowiedzi na leczenie.

#### NIVO vs DAB

W porównaniu pośrednim niwolumabu z dabrafenibem przedstawiono wyniki w zależności od uwzględnionych danych dla ramienia dabrafenibu – pochodzących z analizy głównej lub z analizy wyników uzyskanych w wydłużonym okresie obserwacji.

Zgodnie z wykonanym porównaniem pośrednim, uwzględniając dane z analizy głównej, stosowanie NIVO w porównaniu z DAB:

- wiązało się z istotnym statystycznie (na niekorzyść NIVO):
  - zmniejszeniem o 72% szansy na ORR – OR=0,28 (95% CI: 0,09; 0,91);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla:
  - przeżycia całkowitego;
  - przeżycia wolnego od progresji;
  - całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Natomiast zgodnie z wykonanym porównaniem pośrednim, uwzględniając dane z wydłużonego okresu obserwacji, stosowanie NIVO w porównaniu z DAB:

- wiązało się z istotnie statystycznie:
  - na korzyść NIVO: zmniejszeniem o 45% ryzyka zgonu – HR=0,55 (95% CI: 0,31; 0,98);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla:
  - czasu wolnego od progresji;
  - obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
  - całkowitej odpowiedzi na leczenie.

### II linia leczenia

Dla wyników dotyczących skuteczności niwolumabu i ipilimumabu w II linii leczenia nie przeprowadzono porównawczej analizy statystycznej. Przedstawione poniżej wyniki stanowią agregację wyników z ramion niwolumabu lub ipilimumabu z różnych badań. Dla poszczególnych punktów końcowych otrzymano następujące wyniki:

- mediana przeżycia całkowitego:
  - NIVO: 15,64 miesiąca (95% CI: 13,83; 17,45) – wynik metaanalizy;
  - IPI: 9,52 miesiąca (95% CI: 8,23; 10,81) – wynik metaanalizy;
- mediana przeżycia wolnego od progresji:
  - NIVO:
    - 4,67 miesiąca (95% CI: 2,33; 6,51) – wynik z badania Weber 2015;
    - 9,7 miesiąca (95% CI: 1,8; 16,4) – wynik z badania Topalian 2012\_2014;
  - IPI: 2,86 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,02) – wynik z badania Hodi 2010;
- czas do wystąpienia ORR:
  - NIVO: mediana wśród pacjentów, u których wystąpiła ORR wynosiła 2,1 miesiąca (95% CI: 1,6; 7,4) – wynik z badania Weber 2015;
  - IPI: średnia wynosiła 3,18 miesiąca (95% CI: 2,75; 3,60) – wynik z badania Hodi 2010;
- mediana czasu trwania ORR:
  - NIVO: nie osiągnięto mediany wśród pacjentów, u których wystąpiła ORR, przedział ufności (95%) wynosił od 1,4 miesiąca do 10,0 miesięcy – wynik z badania Weber 2015;
  - IPI: 75 tygodni (95% CI: 40,1; 115,4) – wynik z badania Hodi 2010;
- proporcja ORR:
  - NIVO: 0,41 (95% CI: 0,18; 0,67) – wynik z badania Topalian 2012\_2014;
  - IPI: 0,08 (95% CI: 0,03; 0,16) – wynik z badania Wolchok 2010.

Dla pozostałych punktów końcowych agregacja wyników nie była możliwa ze względu na brak danych.

### Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Robert 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu NIVO z DTIC nie obserwowano IS różnic między obiema interwencjami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, czy utraty pacjentów związanej ze zdarzeniami niepożądanymi. Ponadto w publikacji Robert 2014 podano informację o najczęściej

występujących (u więcej niż 10% pacjentów) zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie NIVO były to kolejno: zmęczenie, świąd, nudności, biegunka, wysypka, bielactwo, zaparcia, astenia; natomiast w grupie DTIC: nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, zaparcia, astenia, neutropenia i trombocytopenia.

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie NIVO w porównaniu z WEM wiąże się z istotnie statystycznie:

- o zmniejszeniem o 71% szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – OR=0,29 (95% CI: 0,16; 0,52);
- o zmniejszeniem o 79% szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – OR=0,21 (95% CI: 0,07; 0,63).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu NIVO z WEM w odniesieniu do utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych.

Porównanie pośrednie NIVO z DAB nie wykazało istotnych statystycznie różnic między tymi interwencjami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z ChPL Opdivo do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$  przypadków) przy stosowaniu tego leku należą: biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT i AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość. Do działań występujących często ( $\geq 1/100$ ) należą natomiast: zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja związana z wlewem dożylnym, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia, hiponatremia, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszności, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, neutropenia.

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- badanie randomizowane Robert 2014, porównujące niwolumab z dakarbazyną, a także będące podstawą porównania pośredniego niwolumabu z wemurafenibem i dabrafenibem, zostało zakończone przedwcześnie. Decyzję tę podjęto po zaobserwowaniu istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym na korzyść niwolumabu w trakcie nieplanowanej analizy przejściowej (ang. *interim analysis*). Zdecydowano w związku z tym o odśledzeniu pacjentów i umożliwieniu im zmiany terapii na niwolumab, a w publikacji Robert 2014 przedstawiono wyniki uzyskane do tego momentu. Przerwanie badania przed jego planowanym zakończeniem z powodu zaobserwowanych korzyści interwencji wiąże się z dużym ryzykiem przeszacowania efektu tej interwencji. Wyniki metaanalizy Bassler 2010 wskazują, że ryzyko to jest szczególnie duże w przypadku małych badań, w których liczba ocenianych zdarzeń jest mniejsza niż 500 (łączna liczba zgonów w badaniu Robert 2014 wyniosła 146). Z uwagi na niewielki odstęp czasu między planowanym a faktycznym zakończeniem badania (ok. 2 miesiące), jest mało prawdopodobne, żeby ostateczne wyniki mogły ulec znaczącej zmianie, jednak ich wiarygodność należy uznać za ograniczoną;
- mediana okresu obserwacji w badaniu Robert 2014 wyniosła 8,9 miesiąca dla grupy niwolumabu i 6,8 miesiąca dla grupy dakarbazyny, zaś zakres dla całej próby wyniósł: 5,2–16,7 miesięcy. Jest okres za krótki dla przeprowadzenia wiarygodnej oceny rocznego prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów, jako że duża część z nich jest cenzorowana (z powodu zakończenia badania) przed upływem tego okresu. Również możliwość oszacowania mediany przeżycia jest w tym wypadku ograniczona;

- w badaniu Topalin 2012\_2014/CA209-003, włączonym do analizy NIVO vs IPI, uwzględniano pacjentów w stanie sprawności wg ECOG 0–2, była to zatem populacja szersza niż wnioskowana. Zgodnie z komentarzem wnioskodawcy, pacjenci z wynikiem ECOG = 2 stanowili jednak niewielki odsetek uczestników badania;
- badania wykorzystane do porównania pośredniego nie były zaślepione;
- w badaniu BREAK-3 ok. 25% pacjentów w obu badanych grupach było wcześniej poddawanych immunoterapii. W związku z powyższym, pacjenci przyjmujący wcześniejszą immunoterapię, nie stanowią populacji docelowej w I linii leczenia, a ich stosunkowo wysoki odsetek ogranicza wiarygodność zewnętrzną badania oraz obniża jakość wykonanej z wykorzystaniem tego badania metaanalizy.

Porównanie NIVO vs IPI ma charakter opisowy, przeprowadzono je zestawiając wyniki z konkretnych ramion pojedynczych badań. Wnioskowanie na podstawie tak przeprowadzonej analizy porównawczej wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### 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.*

*Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).*

*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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów oraz efektywności kosztów w 30 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na brak kosztów po stronie świadczeniobiorcy, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) była tożsama z perspektywą NFZ. Uwzględniono następujące koszty: koszty interwencji, koszt podania leków, koszt monitorowania leczenia i diagnostyki, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt opieki paliatywnej.



Zgodnie z założeniami wnioskodawcy oszacowany ICUR dla I linii leczenia wynosił:

- NIVO vs DTIC:
  - w wariancie bez uwzględnienia RSS: 208 225 PLN;
  - w wariancie z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN;
- NIVO vs WEM:
  - w obu wariantach terapia wemurafenibem została zdominowana przez terapie nivolumabem (WEM okazał się droższy i mniej skuteczny);
- NIVO vs DAB:
  - w obu wariantach terapia wemurafenibem została zdominowana przez terapie nivolumabem (była tańsza i lepsza).

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy oszacowany ICUR dla II linii leczenia wynosił:

- NIVO vs IPI:
  - w wariancie bez uwzględnienia RSS: 54 543 PLN;
  - w wariancie z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN.

Wykorzystując powyższy ICUR oszacowano cenę progową wynoszącą:

- w wariancie z uwzględnieniem RSS:
  - NIVO vs DTIC:
    - Opdivo 40 mg – ████████;
    - Opdivo 100 mg – ████████;
- w wariancie bez uwzględnienia RSS:
  - NIVO vs DTIC:
    - Opdivo 40 mg – ████████;
    - Opdivo 100 mg – ████████.

Podstawą przedłożonej analizy ekonomicznej była przedstawiona wyżej analiza kliniczna. W związku powyższym, niepewności dotyczące przedstawionych wyników skuteczności klinicznej dotyczą również niepewności oszacowań opłacalności wnioskowanej technologii. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy zawiera pewne ograniczenia. Np. dla porównań z DTIC/WEM/DAB w ramach kolejnej linii leczenia uwzględniono koszt IPI jedynie w ramieniu komparatora. W ramieniu interwencji tego kosztu nie uwzględniono, mimo że w badaniu Robert 2015 znaczna część pacjentów leczona w 1 linii NIVO w kolejnej linii stosowała IPI, co oznacza, że w ramieniu NIVO uwzględniono efekt IPI bez uwzględnienia jego kosztów. Podejście takie zaniża relację kosztów do efektów w ramieniu NIVO.

**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 2015 r., poz. 345)**

*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.*

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad dakarbazyną (która jest najtańszą technologią we wnioskowanym wskazaniu), dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

### **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.*

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w 5 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono następujące koszty: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych. Wnioskodawca w swojej analizie założył, że liczebność populacji, którzy będą stosować NIVO, w kolejnych latach będzie kształtować się następująco: 697 pacjentów w 1 roku, 919 pacjentów w 2 roku, 1069 pacjentów w 3 roku, 1186 pacjentów w 4 roku, 1283 pacjentów w 5 roku. Zgodnie z przedstawionymi założeniami, lek Opdivo, spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS: 13,12 mln PLN w 1 roku, 71,51 mln PLN w 2 roku, 109,28 mln PLN w 3 roku, 135,89 mln PLN w 4 roku, 157,99 mln PLN w 5 roku;
- z uwzględnieniem RSS [redacted] roku.

Na niepewność oszacowań wnioskodawcy wpływa fakt, że w obliczeniach użyto kosztu wemurafenibu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ (0,70 PLN/mg) natomiast zgodnie z komunikatem DGL koszt ten jest odmienny (0,53 PLN/mg). Obniżenie kosztu komparatora powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z wnioskowanym lekiem

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.

## **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy Opdivo może być stosowany u pacjentów bez względu na obecność mutacji BRAF Prezes Agencji nie znajduje uzasadnienia dla wykonywania oceny obecności tej mutacji w ramach badań przy kwalifikacji do programu.

Należy również dodać, że większość badań uwzględnionych w PL jako „badania przy kwalifikacji” mogłoby zostać rozliczonych w ramach innych świadczeń szpitalnych, co skutkowałoby obniżeniem kosztów monitorowania leczenia w ramach programu.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit.

Obliczenia wnioskodawcy wskazują, że uzyskane środki przewyższają inkrementalny wzrost wydatków płatnika przedstawiony w analizie wpływu na budżet, zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Od dnia rejestracji niwolumabu wydano 5 rekomendacji klinicznych: Rutkowski 2015, European Society for Medical Oncology 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015, National Cancer Institute 2015, National Comprehensive Cancer Network 2015. Wszystkie wymieniały niwolumab jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka w stadium III lub IV.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą wnioskowanego wskazania: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015. PBAC wydał pozytywną rekomendację na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem pembrolizumabu i po ustaleniu ceny generującej jednakowy koszt terapii niwolumabem i pembrolizumabem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Opdivo jest refundowany w 7 krajach (na 31 przedstawionych) UE i EFTA: Austria, Dania, Finlandia, Holandia, Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania. Żaden z wymienionych krajów nie ma zbliżonego do Polski PKB *per capita*. We wszystkich jest refundowany w 100%. Zgodnie z danymi wnioskodawcy w żadnym z krajów, w którym lek jest dostępny w obrocie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.11.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2457.2.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, kod EAN: 5909991220501, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”, 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 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych oraz Stanowiska Rady Przejrzystości

nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych.
3. Raport Nr: AOTMiT-OT-4351-52/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”. Analiza weryfikacyjna.