



Rekomendacja nr 14/2022

z dnia 10 lutego 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie niwolumabu (NIWO) u pacjentów z rakiem przełyku jest skuteczne w porównaniu z monoterapią taksanami (CHT), w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS). Zarówno w krótszym (17,6 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77, p=0,019; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79, p=0,0264). Należy podkreślić, że oprócz monoterapii taksanami (paklitaxel i docetaxel), jako komparator wskazano irynotekan, który jest substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej brak jest badań umożliwiających porównanie tych technologii, co stanowi główne ograniczenie wnioskowania z przedłożonego raportu wnioskodawcy.

Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie niwolumabu w miejsce CHT [redacted]

[redacted] Nie przeprowadzono natomiast oszacowań porównujących koszty NIWO względem irynotekanu.

Uwzględniono ponadto, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja Opdivo, w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje [redacted]

[redacted] Niepewność tych oszacowań jest związana ze sposobem określenia wielkości populacji, która docelowo może być wyższa niż oszacowana, na co wskazują dane literaturowe.



Niwolumab jest rekomendowany, przez wytyczne amerykańskie, w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku, jako leczenie preferowane (kategorii 1) u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1 i z chorobą resztkową (NCCN 2021, ASCO 2021).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty i stanowisko Rady Przejrzystości, w tym również niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet uzasadnione jest pogłębienie zaproponowanego RSS oraz zabezpieczenie całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518; cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1144.0, Niwolumab).

[REDACTED]

Problem zdrowotny

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Do czynników ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku zalicza się: picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków oraz niski status społeczno-ekonomiczny.

O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny — rak płaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku. Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku.

Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż. Zazwyczaj choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo, a dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Najczęściej występują dysfagia (ok 75%), utrata masy ciała (ok 60%) i odynofagia (ok 20%), rzadziej duszność, kaszel, chrypka i ból zamostkowy. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć – 5–10%.

W oparciu o dane KRN z 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15) w Polsce wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 nowych zachorowań wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet. Z kolei liczba zgonów z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) wyniosła łącznie: 1 645 (w tym: 1 311 zgony wśród mężczyzn i 334 zgony wśród kobiet). Natomiast standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 (mężczyźni) oraz 0,7/100 000 (kobiety).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano monoterapię taksanami (paklitaksel i docetaksel) oraz irynotekan.

Wybór komparatorów 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 lekiem stosowanym w leczeniu: czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (SCCHN), raka urotelialnego, złośliwego międzybłoniaka opłucnej, raka jelita grubego, płaskonabłonkowego raka przełyku, raka przełyku i raka połączenia żołądkowo-przełykowego po chemioradioterapii oraz gruczolakoraka żołądka.

Oceniane wskazanie dotyczy niwolumabu w monoterapii u dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu (NIVO) w porównaniu z monoterapią taksanami (CHT) tj. docetakselem (DTC) lub paklitakselem (PCT), wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne:

- ATTRACTION-3 — wieloośrodkowe randomizowane, otwarte badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIWO z monoterapią taksanami (DTC i PCT) w populacji 419 dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (publikacje Kato 2019, Pelosof 2020, Takahashi 2021, poster Chin 2021 oraz nieopublikowane dane wnioskodawcy).

Uwzględniono ponadto jednoramienne badanie Lee 2020, dotyczące efektywności praktycznej niwolumabu stosowanego w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia u 58 chorych z potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niwolumab z irynotekaniem, jak również nie odnaleziono badań pozwalających na wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia danych.

Nie zidentyfikowano także przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną niwolumabu wśród pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC).

Ocenę wiarygodności głównego badania ATTRACTION-3 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W większości z rozpatrywanych domen (5/7) ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Natomiast odnotowane wysokie/niejasne ryzyko błędu w dwóch domenach (2/7) wynika z braku zaślepienia w badaniu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu ATTRACTION-3 było przeżycie całkowite (OS), określane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Analiza w populacji ITT (ang. Intention to treat), została przeprowadzona dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L (ang. time to deterioration), częstość stosowania kolejnej terapii.

Skuteczność

NIWO vs CHT (ATTRACTION-3)

- OS

Zarówno w krótszym (17,6 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77, p=0,019; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79, p=0,0264).

W grupie pacjentów leczonych NIWO stwierdzono wyższy względem CHT odsetek przeżycia całkowitego w każdym z analizowanych okresów obserwacji: 12-mies. (NIWO: 47% vs CHT: 34%), 18-mies. (NIWO: 31% vs CHT: 21%), 24-mies. (NIWO: 20% vs CHT: 13%) oraz 36-mies. (NIWO: 15% vs CHT: 9%).

Dla porównania NIWO vs DCT w obu analizowanych okresach obserwacji (12 mies. i 18 mies.) odsetek przeżycia całkowitego był niższy u pacjentów z grupy NIWO niż z grupy DCT (odpowiednio: 34% vs 35% i 21% vs 23%). W przypadku porównania NIWO z PCT odsetek przeżycia całkowitego był porównywalny w obu grupach po 12 mies. obserwacji (NIWO: 34% vs PCT: 34%), a po 18 mies. obserwacji wyższy w grupie NIWO względem PCT (NIWO: 21% vs PCT: 20%).

- PFS

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIWO i CHT w zakresie mediany przeżycia bez progresji choroby.

- Jakość życia

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L wśród pacjentów leczonych NIWO była dłuższa niż u pacjentów leczonych chemioterapią (4,3 mies. w grupie NIWO vs 2,7 mies. w grupie CHT, HR=0,65, p=0,003). Zastosowanie leczenia niwolumabem wydłużyło względem chemioterapii czas do pogorszenia jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) o 1,6 miesiąca.

- Zastosowanie kolejnej linii leczenia

W obu porównywanych grupach obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejne linie leczenia (NIWO: 57% vs CHT: 55%), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) – populacja nie ITT

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), zarówno podczas 17,6-miesięcznego, jak również 36,04-miesięcznego okresu obserwacji.

Skuteczność praktyczna - badanie Lee 2020

Wśród pacjentów leczonych NIVO mediana OS wyniosła 7,4 miesiąca, natomiast mediana PFS: 2,1 miesiąca. U 11 pacjentów (19,3%) zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie, zaliczoną następnie do ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,6 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,5 miesiąca (95% CI: 4,1; 22,4).

Bezpieczeństwo

NIWO vs CHT (ATTRACTION-3)

Odnotowano 11 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w grupie NIWO (5% pacjentów) oraz 9 (4% pacjentów) w grupie CHT. W grupie NIWO dwa zgony były związane z występującymi podczas leczenia zdarzeniami niepożądanymi (AE): śródmiąższową chorobą płuc oraz zapaleniem płuc. W grupie CHT zaraportowano trzy zgony w wyniku AE związanych z leczeniem: śródmiąższową chorobą płuc, zapaleniem płuc oraz ropniem rdzenia kręgowego.

W grupie stosującej NIWO istotnie statystycznie (IS) rzadziej niż w grupie CHT dochodziło do utraty pacjentów z badania (NNT=17). Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w utracie pacjentów z badania z poszczególnych przyczyn: progresji choroby, pogorszenia stanu klinicznego czy występowania AE.

Ogółem AEs stopnia 1. lub 2. wystąpiły u IS większego odsetka pacjentów stosujących NIWO niż CHT (OR=1,98, [95% CI: 1,33; 2,95]; $p<0,001$ NNT=7). Z kolei istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIWO w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT raportowano AE stopnia 3. (OR=0,27, [95% CI: 0,17; 0,43]; $p<0,001$; NNT=4) oraz AE stopnia 4. (OR=0,09 [95% CI: 0,03; 0,22]; $p<0,001$, NNT=6).

Dane z dłuższego okresu obserwacji badania ATTRACTION-3 wskazują, iż większość AEs związanych z leczeniem raportowano w pierwszych trzech miesiącach od rozpoczęcia terapii NIWO (głównie zdarzenia skórne, ze strony układu pokarmowego i endokrynologiczne).

Badanie Lee 2020

U 17% pacjentów wystąpiły AEs związane z leczeniem: 8 przypadków niedoczynności tarczycy (2. stopnia), 2 przypadki zapalenia płuc (oba 1. stopnia) oraz 1 przypadek zapalenia okrężnicy (3. stopnia). Do dyskontynuacji leczenia doszło tylko w przypadku pacjenta, u którego stwierdzono zapalenie okrężnicy 3. stopnia.

Ogółem, z badania utracono 81% pacjentów, najczęstszą tego przyczyną była progresja choroby (83%).

ChPL Opdivo

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu niwolumabem w monoterapii należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, limfocytopenia, hiperglikemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglikemia, hiperkalcemia.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających porównanie niwolumabu z jednym ze wskazanych komparatorów: irynotekaniem, który jest substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Do pozostałych ograniczeń należą: brak zaślepienia badania ATTRACTION-3 oraz fakt, iż publikowane wyniki długookresowe ww. badania dostępne są tylko w postaci posteru konferencyjnego. Ponadto większość (96%) pacjentów w badaniu ATTRACTION-3, zarówno w grupie NIVO jak i CHT, stanowiła populacja azjatycka.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (20 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Niwolumab (NIWO) porównano z monoterapią taksanami (CHT) tj. paklitakselem lub docetakselem.

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak przedstawienia porównania kosztów niwolumabu z aktualnie finansowanym komparatorem w ocenianym wskazaniu tj. irynotekaniem.

Należy również zwrócić uwagę, że część danych wejściowych do analizy zostało ustalone na podstawie arbitralnych założeń wnioskodawcy.

Obliczenia własne Agencji

Z powodu nieuwzględnienia w analizie wnioskodawcy jednego z komparatorów przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające roczne koszty stosowania NIWO i irynotekanu we wnioskowanej populacji pacjentów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);

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

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę NIWO nad CHT w populacji docelowej (badanie ATTRACTION-3), w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań dotyczących określenia wielkości populacji docelowej. Założenia wnioskodawcy w znacznym zakresie zostały oparte na opiniach ekspertów klinicznych. Przy uwzględnieniu maksymalnych oszacowań populacji docelowej

[Redacted]

Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach uwzględniono aktualne dane DGL (DGL 2018-2021) dotyczące średniej ceny za 1 mg irynotekanu, cisplatyny oraz fluorouracylu. Aktualizacja danych kosztowych nieznacznie wpływa na wyniki przeprowadzonej AWB, przy czym nie zmienia wnioskania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do programu lekowego

Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych nawet do 5 miesięcy po zakończeniu terapii, sugeruje się rozważenie wprowadzenia zapisów umożliwiających monitorowanie bezpieczeństwa u pacjenta we wskazanym okresie po zakończeniu terapii NIWO.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2015);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021);
- Alberta Health Services (AHS 2021);
- Hellenic and Cypriot Oesophageal Cancer Study Group (HCOG-SG 2019).

Wytyczne wskazują, że w drugiej linii leczenia nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku do rekomendowanych opcji terapeutycznych należą: monoterapia taksanami, takimi jak docetaksel oraz paklitakasel (PTOK 2015, ESMO 2016, NCCN 2021, AHS 2021) oraz irynotekan (PTOK 2015, NCCN 2021).

Niwolumab, jako opcja terapeutyczna rekomendowana w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku, wymieniony został w rekomendacjach amerykańskich (ASCO 2021), jako leczenie preferowane kategorii 1 (NCCN 2021), u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1 i z chorobą resztkową (ASCO 2021).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery rekomendacje agencji HTA (dwie pozytywne warunkowo wydane przez: National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2021, Scottish Medicines Consortium - SMC 2021 i dwie negatywne: Haute Autorité de santé - HAS 2021, National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2021) dotyczące finansowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

NICE uznał, że terapia niwolumabem spełnia kryteria, dotyczące oceny leczenia końca życia. Komitet zwrócił uwagę, że oszacowania, dotyczące opłacalności leczenia są niepewne, uznając jednocześnie jako dopuszczalne w wykorzystaniu zasobów NHS (ang. National Health Service). W rekomendacji SMC niwolumab został pozytywnie zaopiniowany z uwagi na wyniki kliniczne, wyłącznie pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, które zapewnią co najmniej kosztową użyteczność.

W rekomendacjach negatywnych wskazywano na niepewność przedstawionych korzyści klinicznych, w tym ograniczenia badania ATTRACTION III (HAS) oraz nieakceptowalne koszty (NCPE).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Opdivo (niwolumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu [REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.11.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.788.2021.12.PBO, PLR.4500.787.2021.12.PBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”
2. Raport nr OT.4231.60.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”