



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku

w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501,*
- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518,*

w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0, Niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia populacji do pacjentów w skali ECOG = 0-1.

Rada Przejrzystości zwraca uwagę na potrzebę pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyścielają przełyk. W Polsce rejestruje się rocznie około 1450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok), a śmiertelność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 1638 (tj. 1 292 zgonów wśród mężczyzn i 346 zgonów wśród kobiet). W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć: 5–10%.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją niwolumabu w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”. Wnioskowana technologia miałaby być stosowana jako II linia leczenia



pacjentów,

Lek został zarejestrowany

w ocenianym wskazaniu 14 grudnia 2020 roku.

Dowody naukowe

Porównanie bezpośrednio niwolumabu (NIWO) względem chemioterapii (CHT) opartej na taksanach (docetaksel lub paklitaksel) wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii m.in. w zakresie: OS i jakości życia. Badanie RCT (ATTRACTION-3) przeprowadzone na populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię, wykazało (zarówno w krótszym - 17,6 mies., jak i dłuższym - 36,04 mies. okresie obserwacji) istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w grupie NIWO w porównaniu z grupą CHT, a także w porównaniu z DTC i z PCT. W ocenie jakości życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L stwierdzono ogólną znaczącą, istotną statystycznie, poprawę jakości życia w trakcie leczenia pacjentów, którym podawano NIWO w porównaniu z tymi, którym podano CHT. Natomiast zarówno w krótszym (17,6 mies.) i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji w grupie NIWO u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów niż w grupie kontrolnej stwierdzono progresję choroby (odpowiednio: 55% vs 32%, NNH=5 i 54% vs 32%, NNH=5).

Profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony do komparatorów. W grupie NIWO stwierdzono 11 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej zareportowano 9 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (4% pacjentów). Ogółem AEs stopnia 1. lub 2. wystąpiły u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów stosujących NIWO niż CHT, natomiast istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIWO w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT raportowano AEs stopnia 3. (NNT=4) oraz AEs stopnia 4. W grupie stosującej NIWO istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie CHT dochodziło do utraty pacjentów z badania (NNT=17).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak przeprowadzenia porównania NIWO z irynotekaniem, który jest jedyną substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, brak zaślepienia badania ATTRACTION-3 oraz fakt, iż publikowane wyniki długookresowe ww. badania dostępne są tylko w postaci posteru konferencyjnego, a poza tym, w badaniu ATTRACTION-3, 96% pacjentów zarówno w grupie NIWO oraz CHT stanowili Azjaci, w związku z czym populacja włączona do badania może nie odzwierciedlać populacji polskiej.

Wytyczne kliniczne rekomendują niwolumab w drugiej linii leczenia u pacjentów z rakiem przełyku (ASCO 2021), jako leczenie preferowane kategorii 1 (NCCN 2021), u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1 i z chorobą resztkową (ASCO 2021). Jest także wymieniany w wytycznych kanadyjskich (AHS 2021).

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2021, SMC 2021) oraz 2 negatywne (HAS 2021, NCPE 2021). W rekomendacjach pozytywnych uznano, że stosowanie niwolumabu w ocenianym wskazaniu poprawia przeżycie całkowite w porównaniu z chemioterapią taksanami (SMC) oraz spełnia kryteria NICE, dotyczące oceny leczenia końca życia (NICE). W rekomendacjach negatywnych wskazano na niepewność przedstawionych korzyści klinicznych (ograniczenia badania ATTRACTION III) (SMC) oraz nieakceptowalne koszty (NCPE).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA, w tym w 4 krajach refundowany jest we wnioskowanym wskazaniu (na 31 wskazanych). We wszystkich tych krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

Główne argumenty decyzji

Za refundacją niwolumabu przemawia skuteczność w zakresie OS, poprawa jakości życia, profil bezpieczeństwa porównywalny do obecnie refundowanych komparatorów, a także możliwość zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu raka płaskonabłonkowego przełyku. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, wynikami z badania ATTRACTION 3 oraz wysokim wpływem na budżet, populacja powinna być ograniczona do pacjentów w skali ECOG = 0 -1.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.60.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)«”. Data ukończenia: 27 stycznia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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