



Rekomendacja nr 32/2023

z dnia 31 marca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej, i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [REDACTED], a także wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego całkowite wydatki płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo opiera się na wynikach randomizowanego badania klinicznego CheckMate 649, porównującego niwolumab stosowany w połączeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) względem chemioterapii bez skojarzenia z niwolumabem. Wykazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wiązało się z istotnym statystycznie niższym o 30% ryzykiem zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81], znamienym statystycznie 30% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,60; 0,81], istotnym statystycznie wyższym o 32% prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie [RR=1,32; 95%CI: 1,16; 1,52], istotnym statystycznie blisko 2-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie [RR=1,94; 95%CI: 1,23; 3,06]. W populacji ogólnej badania CheckMate 649 stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią względem chemioterapii wpłynęło na wzrost ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzeń 3-4. stopnia i ciężkich zdarzeń, w tym także tych związanych z leczeniem, a różnice między interwencjami były istotne statystycznie.

Należy jednak zaznaczyć, że wybrana przez Wnioskodawcę technologia alternatywna, tj. chemioterapia standardowa, była jedynym komparatorem na czas złożenia wniosku, a w trakcie prac nad niniejszą analizą refundacją w ramach programu lekowego objęto lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego: miejscowo zaawansowany rak przełyku nieoperacyjny lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemny gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego z potwierdzoną ekspresją PD-L1 CPS \geq 10 (I linia leczenia). W związku z powyższym dla części wnioskowanej populacji docelowej

pembrolizumab stanowi obecnie technologię opcjonalną. Wspólna część populacji dla pembrolizumabu i niwolumabu to chorzy z HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 10 – oznacza to że niwolumab dodatkowo ma obejmować leczeniem pacjentów z HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS pomiędzy 5 a 9 oraz HER2- gruczolakorakiem żołądka z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 5 .

Odnaleziono 4 pozytywne (NICE 2023, HAS 2022, PBAC 2021/2022, SMC, 2022) i 1 pozytywną warunkowo (CADTH, 2022) rekomendację refundacyjną dotyczące produktu leczniczego referencyjnego Opdivo. Głównymi argumentami decyzji o umieszczeniu wymienionego produktu leczniczego na liście leków refundowanych były dowody naukowe dotyczące przedłużenia czasu do progresji i czasu przeżycia, wynikające ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w miejsce chemioterapii bez skojarzenia z niwolumabem.

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych,

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518 oraz Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, cena zbytu netto: (1, fiol. 10 ml), (1, fiol. 4 ml).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Problem zdrowotny

Rak żołądka (ICD-10: C16)

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, występującym w 95% przypadków jest gruczolakorak, wywodzący się z komórek błony śluzowej wyściełającej żołądek. Pozostałe nowotwory żołądka to chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 r. liczba zachorowań na raka żołądka wyniosła ogółem 4,5 tys. osób, w tym 2,9 tys. mężczyzn i 1,6 tys. kobiet. Dane KRN wskazują, że rak żołądka stanowi piątą u mężczyzn i siódmą u kobiet najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce. Łącznie w 2020 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło blisko

5 tys. pacjentów. Wycięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich) w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%.

Rak przełyku (ICD-10: C15)

Wśród nowotworów złośliwych przełyku wyróżniamy: raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka (>90% przypadków) oraz inne – mięsaki, rakowiaki i chłoniaki. W prawie ¾ przypadków gruczolakorak występuje w części dalszej przełyku, a ½ przypadków raka płaskonabłonkowego – w części środkowej. Najrzadziej (≤10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Liczba zachorowań w Polsce w 2020 r. wyniosła ogółem ok. 1,3 tys. osób, w tym 976 mężczyzn i 343 kobiet. Pod względem umieralności, rak przełyku był na 13. miejscu wśród mężczyzn, zaś w grupie kobiet stanowił 24. przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Ogółem w 2020 r. z powodu raka przełyku zmarło w Polsce ok. 1,6 tys. pacjentów.

Rokowanie zależy przede wszystkim od lokalizacji nowotworu, zaawansowania w chwili rozpoznania oraz typu histologicznego. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana dopiero w zaawansowanym stadium, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć to 5-10%.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną wybrano standardową chemioterapię. Wybrana przez Wnioskodawcę technologia alternatywna, tj. chemioterapia standardowa, była jedynym komparatorem na czas złożenia wniosku. Należy zauważyć, iż w trakcie prac nad niniejszą analizą refundacją w ramach programu lekowego objęto lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego: miejscowo zaawansowany rak przełyku nieoperacyjny lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemny gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego z potwierdzoną ekspresją PD-L1 CPS ≥10 (I linia leczenia). W związku z powyższym dla części wnioskowanej populacji docelowej pembrolizumab stanowi obecnie technologię opcjonalną. Wspólna część populacji dla pembrolizumabu i niwolumabu to chorzy z HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥10 – oznacza to że niwolumab dodatkowo ma obejmować leczeniem pacjentów z HER2- gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS pomiędzy 5 a 9 oraz HER2- gruczolakorakiem żołądka z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥5

Wybór komparatorów uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest regulatorem aktywności limfocytów T i uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Opdivo jest zarejestrowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5 fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksaliplatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥5.

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 analizie klinicznej uwzględniono:

- 1 pierwotne badanie III fazy z randomizacją – CheckMate 649 - porównujące niwolumab stosowany w połączeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) względem stosowania samej chemioterapii. Do badania CheckMate 649 kwalifikowani byli pacjenci z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku.

Liczba pacjentów w grupie niwolumab+chemioterapia (NIV+CHT) ogółem: 789, w tym z łącznym pozytywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (CPS) ≥ 5 w grupie NIV+CHT: 473, w grupie chemioterapii ogółem: 792, z łącznym pozytywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (CPS) ≥ 5 w grupie chemioterapii: 482

- przegląd systematyczny Da Silva 2021 (przegląd systematyczny z meta-analizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem żołądka i przełyku, do którego włączono 8 badań randomizowanych badań klinicznych fazy III, obejmujących łącznie 5094 pacjentów po maksymalnie I linii leczenia systemowego, objętych interwencją anty-PD-1/PD-L1; niwolumab, pembrolizumab, kamrelizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii w porównaniu do samej chemioterapii, stosowane w I lub II linii leczenia)
- przegląd systematyczny Whooley 2021 (przegląd systematyczny mający na celu przedstawienie wyników kluczowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego i przełyku, do którego włączono 11 badań, randomizowanych badań klinicznych fazy I i II, obejmujących łącznie 3451 pacjentów u których stosowano terapię anty-PD-1/PD-L1; niwolumab, pembrolizumab.

W publikacji Whooley 2021 analizowano skuteczność terapii anty-PD-1/PD-L1 w różnych liniach leczenia i bez szczegółowego porównywania terapii w podziale na linie leczenia, w związku z tym odstąpiono od szczegółowego prezentowania wyników tego przeglądu

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanego badania CheckMate 649 została oceniona za pomocą narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Wykazano niskie ryzyko błędu we wszystkich ocenianych domenach. Należy jednak zaznaczyć, że ocena przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzona była przez niezaślepionego badacza, zaś ocena PFS wykonana została przez zaślepiony niezależny komitet.

Przeglądy systematyczne oceniono wg skali AMSTAR II. Obydwa opracowania charakteryzują się krytycznie niską jakością.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach:

Pierwszorzędowe punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem chemioterapią bez skojarzenia z niwolumabem, zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu, u pacjentów z pozytywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (CPS) ≥ 5 ,
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji chorych z CPS ≥ 5 , u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem chemioterapią bez skojarzenia z niwolumabem z PD-L1 CPS \geq , zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane)

- Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z wynikiem ekspresji CPS ≥ 1 i w populacji ogólnej badania,
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) i odpowiedź na leczenie u wszystkich pacjentów i przy różnych punktach odcięcia CPS.

Skuteczność

Wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 649

Wykazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wiązało się z:

- istotnym statystycznie niższym o 30% ryzykiem zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81], mediana OS była o 3,3 miesiące dłuższa w grupie badanej [14,4 (13,1;16,2)] w porównaniu do grupy kontrolnej [11,1 (10,0;12,1)],
- znamienym statystycznie 30% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu [HR=0,70; 95%CI: 0,60; 0,81]; mediana PFS była w ramieniu NIV+CT dłuższa o 2 miesiące [8,1 (7,0;9,2)] względem samej CT [6,1(5,6;6,90)],
- istotnym statystycznie wyższym o 32% prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie [RR=1,32; 95%CI: 1,16; 1,52],
- istotnym statystycznie blisko 2-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie [RR=1,94; 95%CI: 1,23; 3,06],
- dłuższą medianą czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (9,7 mies. vs. 7,0 mies.)

Wyniki przeglądu systematycznego Da Silva 2021

Metaanaliza wykazała, że połączenie anty-PD-1 z chemioterapią w I linii wpływa na poprawę przeżycia. Połączenie Pembrolizumab + CT wykazało podobną korzyść w zakresie OS (HR=0,77; 95% CI: 0,67;0,88) jak niwolumab + CT (HR=0,83; 95% CI: 0,75;0,92). Efekty w zakresie PFS były również porównywalne między Niwo+CT (HR=0,68; 95% CI: 0,57;0,81) i Pembro+CT (HR=0,72; 95% CI: 0,60;0,85). Nie stwierdzono istotnej różnicy w bezpieczeństwie pod względem SAE podczas leczenia Niwo+CT lub Pembro+CT w porównaniu z chemioterapią.

Bezpieczeństwo

Wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 649 w populacji pacjentów z ekspresją białka PD-L1 o wartości CPS ≥ 5

Wśród ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, ogółem oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii było istotnie statystycznie większe w grupie NIV+CT niż w grupie kontrolnej i prezentowało się następująco:

- zdarzenia niepożądane ogółem (444 z 468 pacjentów w grupie NIV+CT vs 407 z 465 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,08 [1,04;1,13]),

- zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (277 z 468 pacjentów w grupie NIV+CT vs 203 z 465 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,36 [1,19;1,54]),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia (178 z 468 pacjentów w grupie NIV+CT vs 115 z 465 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,54 [1,26;1,87]).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły wśród 8 z 468 pacjentów w grupie NIV+CT oraz wśród 4 z 465 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,99 [0,60;6,55].

Wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 649 w populacji ogólnej

Stosowanie NIV+CT względem CT wpłynęło na wzrost ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak zdarzenia niepożądane ogółem (776 z 782 pacjentów w grupie NIV+CT vs 752 z 767 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,01 [1,00;1,02]), zdarzeń 3-4. Stopnia (540 z 782 pacjentów w grupie NIV+CT vs 456 z 767 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,16 [1,08;1,25]) i ciężkich zdarzeń (ogółem 423 z 782 pacjentów w grupie NIV+CT vs 335 z 767 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,24 [1,12;1,37]), w tym także tych związanych z leczeniem (ogółem 175 z 782 pacjentów w grupie NIV+CT vs 94 z 767 pacjentów w grupie CT, RR [95% CI] 1,83 [1,45;2,30]), a różnice między interwencjami były istotne statystycznie.

Do najczęściej występujących zdarzeń 3-4. stopnia należały neutropenia (15% vs. 12%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (11% vs. 9%), przy czym różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Częstość pozostałych zdarzeń 3-4. stopnia wyniosła ≤6% w obu grupach, a różnicę istotną statystycznie na korzyść badanej interwencji odnotowano w przypadku anemii

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Opdivo

Z powodu braku danych, zaleca się środki ostrożności u pacjentów cierpiących na gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2 , z nieleczonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z czynną, znaną lub spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, gdyż byli oni wyłączeni z badania klinicznego. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1092), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy z powodu gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub gruczolakoraka przełyku, lub OSCC, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (53%), neuropatia obwodowa (43%), uczucie zmęczenia (41%), biegunka (37%), zmniejszenie łaknienia (35%), zaparcie (30%), wymioty (29%), zapalenie jamy ustnej (25%), ból brzucha (23%), gorączka (19%), wysypka (17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (17%), kaszel (14%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (14%), hipoalbuminemia (13%), ból głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 76% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 62% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,4% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii z powodu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub gruczolakoraka przełyku, lub OSCC.

Ograniczenia analizy

Do badania kwalifikowano pacjentów z nieokreślonym statusem HER2. W związku z tym realny odsetek chorych ze statusem HER2- w tej kohorcie badania CheckMate 649 nie jest znany, co może wpływać na niepewność wyników dla populacji ogólnej badania.

Dodatkowo, otwarty charakter badania CheckMate 649 mógł mieć wpływ na ocenę jakości życia oraz zgłaszanie zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo według CADTH 2022 brak zaślepienia mógł również skutkować częstszym przerywaniem leczenia przed otrzymaniem jakiejkolwiek badanej terapii.

Ponadto, liczne poprawki do protokołu badania CheckMate 649 wpływają na niepewność dotyczącą jego rzetelności. Pierwotny protokół był datowany na 4 maja 2016 r., a następnie dokonano 29 poprawek do protokołu (w tym 9 globalnych i 20 specyficznych dla poszczególnych krajów).

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

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 próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 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.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim, 40-letnim horyzoncie czasowym.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Wyniki analizy progowej

Dodatkowo wnioskodawca wyznaczył również ceny progowe zbytu netto wnioskowanej technologii za opakowania leku Opdivo 40 mg oraz Opdivo 100 mg przy uwzględnieniu najbardziej aktualnych kosztów leków oraz nowego progu opłacalności wynoszącego 175 926 zł/QALY.

Szczegóły analizy znajdują się w AWA.

Ograniczenia analizy

Oszacowane koszty leczenia mogłyby się nieznacznie różnić, gdyby uwzględniony został rozkład kosztów w czasie, i koszty ponoszone w kolejnych okresach byłyby odpowiednio dyskontowane.

Założenia w zakresie średniej liczby dawek i RDI dla schematów CT nie stosowanych w badaniu CheckMate 649 przyjęto na podstawie danych dla schematów z CheckMate 649.

Rozpowszechnienie schematów wchodzących w skład CT w ramieniu interwencji i komparatora określono

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

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 przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem (CT) w opinii analityków 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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana.

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted content]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały, iż

[Redacted content]

Ograniczenia analizy

Celem uproszczenia obliczeń założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, będą je spełniać już w roku diagnozy nowotworu. Założenie to może prowadzić do zawyżenia liczebności populacji docelowej.

Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

Część danych kosztowych nie była aktualna na dzień złożenia wniosku oraz nie została przez wnioskodawcę zaktualizowana w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niespełnionych wymagań minimalnych. Jako argumentację wnioskodawca wskazał znikomy wpływ zaktualizowanych danych kosztowych na wyniki analizy ekonomicznej.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny nie zgłosił uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

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 w ocenianych wskazaniach.

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

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji odnoszących się do ocenianej technologii, w tym 4 pozytywne i 1 pozytywna warunkowo:

- NICE 2023 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), rekomendacja pozytywna we wskazaniu: uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku z wynikiem CPS ≥ 5 . Uzasadnieniem było przedłużenie czasu do progresji

i wystąpienia zgonu, wynikające ze stosowania niwolumabu z chemioterapią, w porównaniu do samej chemioterapii.

- HAS 2022 (fr. *Haute Autorité de Santé*), rekomendacja pozytywna we wskazaniu: uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2- ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku z wynikiem CPS ≥ 5 . Wskazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią zapewnia umiarkowaną korzyść kliniczną w stosunku do samej chemioterapii z ocenianej populacji. Ze względu na znaczące zastrzeżenia metodologiczne analizy ekonomiczne i wpływu na budżet uznano za niewiarygodne.
- PBAC, 2021/2022 (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), rekomendacja pozytywna we wskazaniu: uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2- ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku (brak kryterium CPS). W pierwotnej rekomendacji (wydanej w 2021 roku) nie rekomendowano refundacji niwolumabu we wnioskowanej populacji ze względu na zbyt wysoką cenę preparatu i nieakceptowalny ICER. W 2022 wydano pozytywną rekomendację. PBAC uznał że odpowiednio zaadresowano nakreślone w poprzedniej rekomendacji problemy.
- SMC 2022 (ang. *Scottish Medicine Consortium*), rekomendacja pozytywna we wskazaniu: Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2- ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, z wynikiem CPS ≥ 5 . W opinii SMC przedstawiono dowody na wyższą skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w porównaniu z samą chemioterapią.
- CADTH, 2022 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), rekomendacja pozytywna warunkowo we wskazaniu: Uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2- ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku (brak kryterium CPS). Rekomendację oparto na dowodach z badania CheckMate-649 które w opinii analityków CADTH wskazują statystycznie i klinicznie istotną przewagę niwolumabu z chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego w ocenianej populacji. Refundacja jest rekomendowana pod warunkiem m.in. obniżenia ceny (obniżenie ceny o 95% jest konieczne do osiągnięcia efektywności kosztowej).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.11.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1806.2022.18.PTO, PLR.4500.1807.2022.15.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518, Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, w ramach programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16) 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 35/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2023 z dnia 27 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
2. Raport nr OT.4231.68.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16) Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15.03.2023r.