



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena zasadności objęcia refundacją Niwolumab (Opdivo), stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5 fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksalipatynie – 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 .

Produkt leczniczy Opdivo wielokrotnie podlegał ocenie Agencji, a oceny te dotyczyły zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka obejmującego m.in. płuco, nerki, pęcherz moczowy, drogi żółciowe, skórę, trzustkę i jelito grube. W zakresie ocenianych w ramach niniejszego wniosku wskazań, nie zidentyfikowano stanowisk i rekomendacji dotyczących leku Opdivo w leczeniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W zakresie terapii raka przełyku, niwolumab był przedmiotem ocen Agencji w latach 2022 i 2023 r. W marcu 2023 roku niwolumab uzyskał pozytywną rekomendację

w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu w ramach programu B.58 (pod warunkiem obniżenia kosztów do poziomu efektywności kosztowej dla wszystkich wskazań).

Dowody naukowe

W badaniu 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 w porównaniu do grupy kontrolnej;
- 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 względem samej CT;
- 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];
- numerycznie dłuższą medianą czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (9,7 mies. vs. 7,0 mies.).

Badanie CheckMate 649 wykazało, że wśród pacjentów z CPS \geq 5 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, 3-4. stopnia oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii było istotnie statystycznie większe w grupie NIC+CT niż w grupie kontrolnej – oszacowane ryzyko w grupie badanej stanowiło odpowiednio 1,08, 1,36 i 1,54 ryzyka grupy kontrolnej. Natomiast w zakresie zgonów odnotowano zmniejszenie ryzyka po zastosowaniu schematu NIV+CT względem CT – ryzyko zgonu w grupie badanej stanowiło 88% ryzyka zgonu w ramieniu kontrolnym.

Ponadto w przeglądach systematycznych (Liu 2022; Noori 2022 oraz Da Silva 2021) wykazano, że schemat leczenia: inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego plus chemioterapia jest obiecujący i niesie korzyści w obszarze OS i PFS.

Wybór schematu leczenia systemowego I linii HER2-ujemnego gruczolaka rakowego przetyku, połączenia przetykowo-żołądkowego i żołądka powinien zależeć od stanu sprawności chorych, chorób współistniejących oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Terapia powinna być kontynuowana aż do istotnego zmniejszenia lub stabilizacji rozmiarów guza, o ile działania niepożądane są możliwe do opanowania oraz tak długo jak pacjent chce kontynuować terapię lub postępowanie terapeutyczne jest uzasadnione z medycznego punktu widzenia. Do głównych schematów chemioterapii, wskazanych w większości odnalezionych wytycznych, należy dwuskładnikowe skojarzenie związków platyny (cisplatyna, oksaliplatyna) z fluoropirymidyną

(kapecytabina, 5-fluorouracyl). Wśród obecnie preferowanych przez wytyczne schematów chemioterapii znajdują się:

- skojarzenie oksaliplatyny z fluoropirymidyną, tj. FOLFOX, CAPOX,
- skojarzenie cisplatyna z fluoropirymidyną,
- skojarzenie irynotekanu z 5-fluorouracylem i leukoworyną, tj. FOLFIRI.

Niezalecane jest chemioterapii trójskładnikowej, opartej o związki platyny, fluoropirymidynę i taksany, ze względu na wysoką toksyczność schematu u niepewne korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Wytyczne polskie i amerykańskie (PTOK 2015, NCCN 2022) w pierwszej kolejności zalecają stosowanie schematów zawierających oksaliplatynę, gdyż jest ona lepiej tolerowana przez chorych niż cisplatyna, a także nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów z centralnym dostępem żylnym. Z kolei schemat zawierający irynotekan jest odpowiedni dla pacjentów z przeciwwskazaniami do podawania platyn (PTOK 2015).

Dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym i przeciwwskazaniami do bardziej intensywnego leczenia, opcją terapeutyczną może schemat ELF (etopozyd, leukoworyna, 5 fluorouracyl), aczkolwiek cechuje się on niższą skutecznością (AHS 2021).

Najnowsze wytyczne (AHS 2021, NCCN 2022, ESMO 2022 oraz ASCO 2022) wymieniają możliwość terapii przeciwciałami anty-PD-1 w leczeniu nieoperacyjnego, HER2-ujemnego gruczolaka przetyku, połączenia przetykowo-żołądkowego i żołądka. Według powyżej wymienionych wytycznych terapia niwolumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX/CAPOX jest preferowana (kat.1 dla pacjentów z CPS ≥ 5 i kat. 2B dla CPS < 5). Co istotne, w wytycznych ESMO 2022 nadmieniono, że terapia ta związana jest z wysoką korzyścią kliniczną w skali ESMO-MCBS (4 pkt). Dodatkowo wytyczne wskazują, że u pacjentów z gruczolakiem przetyku i połączenia przetykowo-żołądkowego z PD-L1 CPS ≥ 10 zarejestrowany jest również pembrolizumab, przy czym główne badanie rejestracyjne dla tej terapii (KEYNOTE-590) uwzględniło stosunkowo niewielu pacjentów z gruczolakiem.

Problem ekonomiczny

Stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora jest droższe i skuteczniejsze.

Zgodnie z oszacowaniami, objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego

Należy zauważyć, że w ramach programu lekowego objęto lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego: miejscowo zaawansowany rak przetyku nieoperacyjny lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemny

gruczolakorak połączenia przelykowo-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 przelyku i połączenia przelykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 10 – oznacza to, że leczenie niwolumabem ma dodatkowo obejmować HER2- gruczolakoraka przelyku i połączenia przelykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 o wartości CPS pomiędzy 5 a 9 oraz HER2-gruczolakoraka żołądka z ekspresją PD-L1 o wartości CPS ≥ 5 .

Główne argumenty decyzji

- Udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (niwolumab) z chemioterapią.
- Pozytywne rekomendacje refundacyjne HAS 2022, CADTH 2022, RBAC 2021/2022, NICE 2023 oraz SMC 2022 (CADTH – warunek obniżenia kosztu leku).
- Pozytywne rekomendacje kliniczne.
- Refundacja w większości krajów członkowskich Unii Europejskiej.
- Brak efektywności kosztowej wnioskowanego leku.

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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.68.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: B.58. »Leczenie chorych na zaawansowanego raka przelyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)«”; data ukończenia 15.03.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów oraz eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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.