



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leków Opdivo (niwolumab) oraz
Yervoy (ipilimumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku
i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
Analiza weryfikacyjna**

nr OT.4231.67.2022

Data ukończenia: 22.02.2023 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 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Service
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	combined positive score
CR	odpowiedź całkowita na leczenie (ang. complete response)
CRT	chemioradioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DFS	Czas przeżycia bez objawów choroby (ang. disease free survival)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie(ang. duration of response)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESCC	płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. esophageal squamous cell carcinoma)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEJ	połączenie żołądkowo-przełykowe (ang gastro-esophageal junction)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IKNL	Netherlands Comprehensive Cancer Organisation
IPI	ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JES	Japan Esophageal Society
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (ang. progression of disease)
PD-L1	białko programowanej śmierci-1
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD	badania rzeczywistej skuteczności praktycznej (ang. real-world data)
SD	stabilizacja choroby (ang. stabilization of disease)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	opieka standardowa (ang. Standard of Care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
ToT	czas w leczeniu (ang. time on treatment)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse event)
TTD	czas do dyskontynuacji leczenia (ang. time to discontinuation)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	55

4.3.	Komentarz Agencji	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	64
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	71
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	72
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	79
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	79
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	79
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	80
5.4.	Komentarz Agencji	80
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	82
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	82
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	92
6.4.	Komentarz Agencji	92
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	93
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	94
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	95
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	98
11.	Kluczowe informacje i wnioski	103
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	108
13.	Źródła.....	109
14.	Załączniki.....	111

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

25.07.2022 r.
PLR.4500.1679.2022.18.PTO
PLR.4500.1680.2022.17.PTO
PLR.4500.1681.2022.17.PTO
PLR.4500.1682.2022.17.PTO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - 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;
 - Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442;
 - Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 05909990872459.
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml – [redacted]
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml – [redacted]
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml – [redacted]
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 40 ml – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squ bb Pharma EEIG
Blanchardstown Corporate Park 2
Plaza 254 Dublin
Irlandia

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squ bb Polska Sp. z o.o.
Polska, 00-609,
Warszawa,
Al. Armii Ludowej, 26

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 20.10.2022 r. znak PLR.4500.718.2022.13.WMO; PLR.4500.719.2022.13.WMO (data wpływu do AOTMiT 20.10.2022 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555) w przedmiocie objęcia 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;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 05909990872459.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.01.2023 r., znak OT.4231.67.2022.KP.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.02.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Opdivo (nivolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, [REDACTED], Warszawa, 2022/2023;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Opdivo (nivolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, [REDACTED], Warszawa, 2022/2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Opdivo (nivolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, [REDACTED], Warszawa, 2022/2023;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Opdivo (nivolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, [REDACTED], Warszawa, 2022/2023;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Opdivo (nivolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, [REDACTED], Warszawa, 2022/2023;
- Aneks do analizy dla leku Opdivo (nivolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.67.2022.KP.3.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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; Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442; Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 05909990872459.
<p>Kod ATC</p>	<p>Opdivo: L01FF01 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 Yervoy: L01FX04 – inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>niwolumab, ipilimumabum</p>
<p>Wnioskowane wskazanie</p>	<p>w ramach programu lekowego</p>
<p>Droga podania</p>	<p>dożylnie</p>
<p>Dawkowanie wg ChPL</p>	<p>Opdivo: Rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut. Płaskonabłonkowy rak przełyku Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby Yervoy: Płaskonabłonkowy rak przełyku Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Opdivo: 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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. 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. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Yervoy: Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T 36 regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.</p>

	Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznym modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted text block containing the detailed criteria for drug qualification, consisting of multiple lines of blacked-out text.]</p>

<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>7)</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted text]</p>

	[Redacted]
Monitorowanie skuteczności leczenia	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

Źródło: ChPL Opdivo, ChPL Yervoy, proponowany PL

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Opdivo: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020</p> <p>Yervoy: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016</p> <p>Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Opdivo:</p> <p><u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. <u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p>

	<p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)</u></p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u></p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p> <p><u>Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku</u></p> <p>OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.</p> <p>Yervoy:</p> <p><u>Czerniak</u></p> <p>YERVOY w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.</p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u></p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</u></p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability high, MSI-H)</u></p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u></p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p>
--	--

Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Opdivo, ChPL Yervoy

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdivo wielokrotnie podlegał ocenie Agencji, a oceny te dotyczyły zasadności finansowania nivolumabu 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, nivolumab był przedmiotem oceny Agencji w 2021/2022 r. (zlecenie w BIP Agencji nr [167/2021](#)) – kluczowe elementy stanowisk i rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Yervoy również wielokrotnie podlegał ocenie Agencji. Oceny dotyczyły wskazań: zaawansowany rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy/drobnokomórkowy rak płuca, międzybłoniak opłucnej, rak nerki, rak nerkowokomórkowy, zaawansowany czerniak, sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4. We wnioskowanych wskazaniach lek Yervoy nie był oceniany przez Agencję.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN:05909991220518, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0, Nivolumab) 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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Za refundacją nivolumabu 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</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2022 z dnia 10 lutego 2022 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie nivolumabu (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 (paklitaksel i docetaksel), 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 (...)</p> <p>Nivolumab 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.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml – [redacted] Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml – [redacted] Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml – [redacted] Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 40 ml – [redacted]
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>w ramach programu lekowego</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>bezpłatnie</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>1144.0, Niwolumab 1124.0, Ipilimumab</p>
<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dotyczącym płaskonabłonkowego raka przełyku oraz raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianych produktów leczniczych do już istniejących grup limitowych.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C15 oraz C16.0

Rak przełyku ICD-10 C15

Definicja

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku to picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków i niski status społeczno-ekonomiczny. Stany przedrakowe:

- > 8-krotne zwiększenie ryzyka raka płaskonabłonkowego przełyku – oparzenie przełyku substancjami żrącymi, zespół Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa i rak przełyku), zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej);
- achalazja zwiększa ryzyko ~30-krotnie.

[Mokrowiecka 2021, Szczeklik 2021, OT.4231.60.2021]

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznej wycinków pobranych ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby, w czym pomocna jest EUS (ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku), bronchoskopia (ustalenie obecności naciekania tchawicy lub oskrzeli) i TK lub PET-TK (ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM).

[Mokrowiecka 2021, OT.4231.60.2021]

Klasyfikacja

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.

[PTOK 2015, OT.4231.60.2021]

Nowotwory złośliwe:

- rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak (90%)
- inne – mięsaki, rakowiak i chłoniaki (rzadko)

Nowotwory niezłośliwe – występują bardzo rzadko (<6%):

- nabłonkowe (brodawczaki, gruczołaki)
- mezenchymalne (mięśniaki, włókniaki, naczyniaki)
- pochodzące z tkanki nerwowej (nerwiaki, nerwiako-włókniaki)

Okolo 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku. Najrzadziej (<10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Obraz kliniczny

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. Z czasem dochodzi do niedożywienia i wyniszczenia. W stadium zaawansowanym można stwierdzić powiększenie węzłów chłonnych, szczególnie w okolicy nadobojczykowej lewej (węzeł Virchowa), powiększenie wątroby oraz objawy zajęcia opłucnej. U 25% chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku mogą współistnieć ogniska dysplazji lub raka in situ albo raka naciekającego krtani i/lub oskrzela.

[Mokrowiecka 2021, Szczeklik 2021, OT.4231.60.2021]

Epidemiologia

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet i mężczyzn.

[KRN, Bray 2020, OT.4231.60.2021]

W Polsce rejestruje się rocznie około 1 450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok) Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego w ostatnim okresie pozostaje na stałym poziomie, natomiast zachorowalność na gruczolakoraka przełyku szybko się zwiększa.

[Szczeklik 2021, OT.4231.60.2021]

W 2019 roku w Polsce, rak przełyku stanowił 15. co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a 32. u kobiet, ponadto stanowił 11. przyczynę zgonów spośród nowotworów u mężczyzn, a u kobiet: 24.

Zapadalność

W 2018 roku, w Polsce na raka przełyku (ICD-10: C15) zachorowało 1 468 osób (1 161 mężczyzn i 307 kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 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 (standardowej populacji świata – ASW, tzw. Segi standard), w 2019 r. wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku (ESP 2013, rekomendowany przez Eurostat) wyniósł odpowiednio: 6,9/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

Śmiertelność

Śmiertelność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 1 638 (tj. 1 292 zgonów wśród mężczyzn i 346 zgonów wśród kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, 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). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 u mężczyzn oraz 0,7/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł odpowiednio: 8,2/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

[KRN 2021, KRN 2020, OT.4231.60.2021]

Rokowanie

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%. Do możliwych powikłań należą: przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką; zapalenie płuc (wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych).

[Mokrowiecka 2021, OT.4231.60.2021]

Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10 C16.0)

Połączenie przełykowo-żołądkowe (gastroesophageal junction – GEJ) – nie istnieje ogólnie przyjęte jedno kryterium oceny dokładnej lokalizacji połączenia przełykowo-żołądkowego. W sferze koncepcyjnej jest to miejsce, w którym kończy się przełyk, a zaczyna żołądek. Powstały liczne definicje GEJ tworzone przez lekarzy klinicystów, radiologów i patologów. Należą do nich:

- definicja endoskopowa I – GEJ to miejsce, w którym kończy się nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku i zaczyna nabłonek cylindryczny żołądka – dokładne określenie tego punktu ma istotne znaczenie dla oceny endoskopowej przełyku Barretta;
- definicja endoskopowa II – górna granica fałdów żołądkowych – powszechnie stosowana definicja przez endoskopistów ze Stanów Zjednoczonych i Europy;

- definicja endoskopowa III – GEJ jest wyznaczone przez dolną granicę naczyń żylnych palisadowanych obecnych w błonie śluzowej i podśluzowej przełyku – definicja ta stosowana jest często w Japonii
- definicja radiologiczna – GEJ stanowi rejon dolnego zwieracza przełyku; • definicja morfologiczna – zazwyczaj ostra granica pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim przełyku a nabłonkiem gruczołowym wpustu żołądka;
- definicja anatomiczna nowotworów GEJ – klasyfikacja Siewerta-Stein – dzieli raki gruczołowe GEJ na typ I, tj. guzy dystalnej części przełyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1–5 cm powyżej GEJ, typ II, tj. raki gruczołowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej GEJ, oraz typ III, tj. raki gruczołowe podwpustowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej GEJ). Klasyfikacja Siewerta jest stosowana przez College of American Pathologists.

Raki gruczołowe połączenia przełykowo-żołądkowego to guzy przekraczające GEJ bez względu na to, gdzie znajduje się główna masa i epicentrum guza. Raki gruczołowe posadowione w całości powyżej GEJ traktowane są jako raki przełyku, raki umiejscowione w całości poniżej GEJ są rakami żołądka (zalecane obecnie określenie to „raki proksymalnej części żołądka”, nie należy stosować określenia „raki wpustu”).

Raki gruczołowe GEJ obejmują dwie podstawowe jednostki nozologiczne:

- Rak gruczołowy dystalnej części przełyku rozwijający się na podłożu refluksowego zapalenia przełyku i przełyku Barretta;
- Rak gruczołowy proksymalnej części żołądka przekraczający GEJ.

Objawy kliniczne to trudności w połykaniu, krwawe wymioty, późna dysfagia i dyspepsja.

Czynniki ryzyka:

- zakażenie *Helicobacter pylori* i choroba wrzodowa (szczep CagA) – zakażenie tym szczepem zmniejsza ryzyko rozwoju przełyku Barretta,
- choroba refluksowa,
- palenie tytoniu (znacznie mniej wyraźne niż w raku gruczołowym przełyku),
- metaplasja jelitowa w błonie śluzowej żołądka (ryzyko jest mniejsze niż w obszarze przełyku Barretta),
- dysplazja w błonie śluzowej proksymalnej części żołądka. Zaburzenia genetyczne w rakach GEJ:
- mutacja EGFR,
- mutacja HER2, cMYC, SMAD4, DCC,
- mutacja TP53 – w większości zmian GEJ.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczba unikalnych identyfikatorów PESEL, dotyczące pacjentów leczonych ramach programu lekowego (dane NFZ do 06.2022 r.)

ICD-10	2018	2019	2020	2021	do 06.2022	SUMA
C16.0	28	28	29	22	7	114
C15	7	6	8	8	8	22
SUMA	35	34	37	30	15	136

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie z nadesłanymi Agencji opiniami ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowa w dziedzinie onkologii klinicznej				

Terapia uzupełniająca (adjuwantowe) raka (płaskonabłonkowego lub gruczołowego) przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Pacjenci po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej	Okolo 7 000 chorych – 3 umiejscowienia oraz 2 wskazania	Okolo 2 500 chorych (w tym – okolo 200 chorych spełniających kryteria programu)	Okolo 60% = okolo 120 chorych	Oszacowanie własne na podstawie informacji krajowego Rejestru Nowotworów i struktury zaawansowania
Terapia 1 linii zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku		Okolo 1 500 chorych (w tym – okolo 200 chorych spełniających kryteria programu)	Okolo 40% = okolo 80 chorych	

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>;
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>;
- <https://www.tripdatabase.com>;
- <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- <http://www.thoracic.org/statements/>;
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>;
- http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1;
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <https://www.annalsofoncology.org/>
- <https://www.esmo.org/>
- <https://link.springer.com/>
- <https://www.nccn.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guidelines, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 07.02.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 07.02.2023 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii	Chemioradioterapia neoadjuwantowa z następową ezofagektomą pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym (mediana — 49 wobec 24 miesięcy) i zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich (47% wobec 34%) chorych na pierwotnie resekcyjnego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, co dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczołakoraka. Takie postępowanie pozwala na wykonanie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Klinicznej PTOK 2015	<p>u ponad 90% chorych resekcji mikroskopowo radykalnych (R0), a u blisko 30% chorych można osiągnąć całkowitą odpowiedź (potwierdzoną mikroskopowo) na leczenie przedoperacyjne. Takie wyniki dają dość dobrze tolerowane leczenie przedoperacyjne składające się z karboplatyny (2 \ AUCi paklitakselu (50 mg/m²) podawanych w dniach 1., 8., 15., 22. i 29. wraz z jednoczesną radioterapią (41,4 Gy w 23 frakcjach po 1,8 Gy przez 5 dni w tygodniu).</p> <p>Wytyczne nie wspominają o leczeniu uzupełniającym po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej z następującą ezofagektomią</p>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022	<p>U chorych we wczesnym stadium mających chorobę miejscową, rekomendowane są terapie endoskopowe, do których należy zaliczyć resekcję endoskopową, ablację oraz wycięcie przełyku. Leczenie ma na celu całkowite usunięcie tkanki nowotworowej i przednowotworowej.</p> <p>Terapia skojarzona jest zalecana w leczeniu lokoregionalnego raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego typu I i II.</p> <p>Neoadjuwantowa chemioradioterapia oraz resekcja są preferowanym podejściem w przypadku lokoregionalnego resekcyjnego raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego typu I i II, niezależnie od histologii.</p> <p>W przypadku chemioradioterapii neoadjuwantowej rekomendowane są (zalecenie kategorii 1) paklitaksel i karboplatyna, fluorouracyl i oksaliplatyna oraz fluorouracyl i cisplatyna.</p> <p>Obecnie opcją leczenia jest zastosowanie niwolumabu po neoadjuwantowej chemioterapii z resekcją R0 (nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo (ujemny margines chirurgiczny) i chorobą resztkową (zalecenie kategorii 1). Do innych rekomendowanych pooperacyjnych schematów leczenia należy kapecytabina i oksaliplatyna oraz fluorouracyl oraz oksaliplatyna. W ramach pooperacyjnej chemioradioterapii wymieniane są fluoropirymidyna (fluorouracyl lub cisplatyna) stosowana przed lub po chemioradioterapii opartej na fluoropirymidynie.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</p> <p>Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa;</p> <p>Kategoria 2A: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p> <p>Kategoria 2B: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych; istnieje konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016, 2019	<p>W przypadku bardzo wczesnego stadium choroby (T1aN0) wytyczne ESMO zalecają resekcję endoskopową, z radykalnym i przezklatkowym wycięciem przełyku.</p> <p>W Unii Europejskiej zalecenia w przypadku leczenia raka połączenia żołądkowo-przełykowego (wszystkie typy wg klasyfikacji Siewerta) początkowo odnoszą się do wytycznych leczenia raka przełyku. Jednakże, zalecenia dotyczące leczenia raka połączenia żołądkowo-przełykowego zostały uwzględnione w aktualizacji wytycznych dotyczących diagnostyki, leczenia i obserwacji po leczeniu raka żołądka tj. w maju 2019 r.</p> <p>W przypadku miejscowo zaawansowanej choroby zalecenia różnią się w zależności od histologii - neoadjuwantowa chemioradioterapia, po której następuje resekcja i obserwacja są odpowiednie dla miejscowo zaawansowanego/lokoregionalnego raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego, niezależnie od histologii.</p> <p>W płaskonabłonkowym raku przełyku, wytyczne ESMO zalecają neoadjuwantową chemioradioterapię lub radykalną chemioradioterapię.</p> <p>W neoadjuwantowej chemioradioterapii rekomendowany jest schemat: karboplatyna i paklitaksel z jednoczesną radioterapią na pięć tygodni przed operacją. W leczeniu standardowym w radykalnej chemioradioterapii zaleca się stosowanie 4 cykli cisplasty i fluorouracylu w połączeniu z radioterapią.</p> <p>Alternatywnie można zastosować 6 cykli oksaliplatyny, fluorouracylu i kwasu folinowego (FOLFOX). Dla pacjentów z gruczolakorakiem przełyku rekomendowana jest okołooperacyjna chemioterapia lub neoadjuwantowa chemioradioterapia.</p> <p>Zalecane schematy leczenia w przypadku okołooperacyjnej chemioterapii to schematy zawierające platynę i fluoropirymidynę przez okres 8–9 tygodni zarówno w fazie przedoperacyjnej, jak i pooperacyjnej.</p> <p>W leczeniu standardowym w przypadku chemioradioterapii w gruczolakoraku przełyku zaleca się stosowanie cisplasty i fluorouracylu w połączeniu z radioterapią. Cotygodniowe (dwutygodniowe) schematy oksaliplatyny i fluorouracylu lub karboplatyny i paklitakselu z radioterapią są uznawane za opcje alternatywne o korzystnym profilu toksyczności. W przypadku raka połączenia przełykowo-żołądkowego okołooperacyjna chemioterapia z zastosowaniem schematu FLOT (5-fluorouracyl/leukoworyna, oksaliplatyna, docetaksel) jest rekomendowana u pacjentów z resekcyjną chorobą w stadium IB lub wyższym.</p> <p>W innych przypadkach raka połączenia żołądkowo-przełykowego postępowanie powinno być zgodne z wytycznymi dla gruczolakoraka przełyku. Zalecenia dotyczące zaawansowanej/przerzutowej choroby różnią się w zależności od sytuacji klinicznej. Chemioterapia może być wskazana w przypadku leczenia paliatywnego, w szczególności u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku o dobrym stanie sprawności. Leczenie zaawansowanego gruczolakoraka przełyku jest na ogół prowadzone zgodnie z zalecaniami dla raka żołądka.</p> <p>W przypadku raka płaskonabłonkowego przełyku wartość terapii paliatywnej nie jest jednoznacznie określona: skojarzenie oparte na cisplatinie wykazuje zwiększony wskaźnik odpowiedzi na leczenie, nie zaobserwowano natomiast wydłużenia przeżycia w porównaniu do monoterapii.</p>
Alberta Health Service (Clinical Practice Guideline), AHS 2021	<p>W wytycznych jako rekomendowaną opcję terapeutyczną wymienia się pooperacyjną terapię adjuwantową z zastosowaniem niwolumabu. Jest to opcja terapeutyczna rekomendowana w oparciu o korzystne wyniki badania CheckMate 577 (w niniejszym badaniu uczestniczyli pacjenci, u których w ramach przedoperacyjnej chemioradioterapii zastosowano schemat CROSS.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p align="center">Japan Esophageal Society JES 2017</p>	<p>Zaleca się resekcję endoskopową w przypadku zmian, które są ograniczone do warstwy śluzówki (T1a). Naciekające zmiany na błonę podśluzową są często związane z przerzutami. W przypadku takich zmian w wytycznych zaleca się postępowanie dla leczenia zaawansowanego raka.</p> <p>W przypadku resekcyjnego raka przełyku w stadium 0 lub I zaleca się zastosowanie resekcji endoskopicznej, a następnie chemioradioterapię w postaci cisplatyny w dawce 70 mg/m² 5-fluorouracylu 700 mg/m² oraz radiacji na poziomie 40-60 Gy. Jako alternatywę wskazuje się wyłącznie radioterapię na poziomie 60-66 Gy (wyłącznie stopień 0).</p> <p>Standardowym postępowaniem w przypadku resekcyjnego raka przełyku w stadium II/III jest chemioterapia neoadjuwantowa z zastosowaniem cisplatyny i fluorouracylu, po której następuje operacja. Istnieją dowody wskazujące na przydatność przedoperacyjnej chemioradioterapii.</p> <p>W przypadku pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym/nawrotowym rakiem przełyku leczeniem pierwszego rzutu w Japonii jest najczęściej leczenie skojarzone z zastosowaniem fluorouracylu i cisplatyny, a następnie taksanów lub innych leków w leczeniu drugiego rzutu.</p>

W leczeniu pacjentów z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego odnaleziono 4 wytyczne zagraniczne i 1 wytyczną z Polski.

Wytyczne PTOK 2015 nie odnoszą się do leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej z następową ezofagektomią. Zgodnie z wytycznymi z 2015 „w przypadku raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego najczęściej stosuje się przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię (CTH)”. Według wytycznych chemioradioterapia neoadjuwantowa z następującą po niej ezofagektomią pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym. Wytyczne nie wspominają o leczeniu uzupełniającym po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej z następową ezofagektomią.

Wytyczne ESMO oraz JES nie uwzględniają rekomendacji odnośnie adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ). Należy zwrócić uwagę, że rejestracja leku Opdivo w omawianym wskazaniu nastąpiła w dacie późniejszej niż publikacja owych wytycznych.

Według wytycznych z NCCN 2022 w ramach adjuwantowej terapii raka przełyku lub GEJC rekomendowana do stosowania jest monoterapia niwolumabem po neoadjuwantowej chemioterapii z resekcją R0 (nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo -ujemny margines chirurgiczny) i chorobą resztkową. O wnioskowanej opcji terapeutycznej (niwolumab) wspomina się również w wytycznych klinicznych opracowanych przez AHS 2021.

Tabela 7 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p align="center">PTOK 2015</p>	<p>U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH). Chorzy na raka szyjnego lub szyjno-piersiowego odcinka przełyku.</p> <p>Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku.</p> <p>Przy napromienianiu wiązkami zewnętrznymi stosuje się frakcjonowanie po 3 Gy do 30 Gy lub po 4 Gy do 20 Gy. Sposób frakcjonowania brachyterapii uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta i zasięgu choroby: od 1 frakcji po 10 Gy do 2-3 frakcji po 6-7 Gy w odstępach co tydzień.</p> <p>Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0-1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.</p> <p>W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku: najczęściej cisplatynę z fluorouracyłem. Nie udowodniono większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022</p>	<p>Nieoperacyjny, zaawansowany, nawracający lub przerzutowy rak przełyku lub pacjenci z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego HER2 ujemnym – pierwsza linia leczenia systemowego.</p> <p>Oksaliplatyna jest preferowana nad cisplatynę ze względu na mniejszą toksyczność.</p> <p>Preferowane schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruczolakorak z nadekspresją HER2 <ul style="list-style-type: none"> ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab (kategoria 2A) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab (kategoria 2A) • Brak nadekspresji HER2: <ul style="list-style-type: none"> ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab u pacjentów z gruczolakorakiem (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 5) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 10); ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A); ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A) <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <p>Gruczolakorak z nadekspresją HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A); • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A). • Fluorouracyl i irinotekan (kategoria 2A); • Paklitaksel z lub bez cisplatyny lub karboplatyny (kategoria 2A); • Docetaksel z lub bez cisplatyny (kategoria 2A); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kategoria 2A); • Docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl (kategoria 2A); • Docetaksel, karboplatyna i fluorouracyl (kategoria 2B) <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa;</p> <p>Kategoria 2A: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p> <p>Kategoria 2B: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych; istnieje konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p>
<p>ESMO 2022 (Europa)</p>	<p>Leczenie pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego SCC (ang. squamous-cell carcinoma) rak płaskonabłonkowy przełyku:</p> <p>Pierwsza linia chemioterapii (ChT) z zastosowaniem platyny i fluoropirymidyny jest zalecana jako standardowa metoda leczenia zaawansowanego nieleczzonego SCC przełyku [poziom dowodów: II, A]</p> <p>Zmniejszona dawka oksaliplatyny z kapecytabiną jest alternatywną opcją dla chorych, u których nie można zastosować pełnej dawki ChT [poziom dowodów I, A]</p> <p>Pembrolizumab w ChT jest zalecany w przypadku zaawansowanego, nieleczzonego SCC przełyku. Największą korzyść obserwuje się u pacjentów z PD-L1 CPS 10 [I, A;]</p> <p>Niwolumab w ChT jest zalecany u pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 z TPS 1% [I, A].</p> <p>Można podać niwolumab+ipilimumab, ale występuje mniejszy odsetek odpowiedzi radiologicznych i zwiększone ryzyko wczesnej progresji choroby i zgonu u chorych wówczas należy rozważyć leczenie bez ChT [I, B]</p> <p>Drugie i kolejne linie leczenia zaawansowanego SCC przełyku:</p> <p>Niwolumab jest zalecany w przypadku SCC przełyku leczonego wcześniej platynofluoropirymidyną ChT [I, A].</p> <p>W przypadku zatwierdzenia, pembrolizumabu może on być opcją dla pacjentów wcześniej leczonych na SCC, którzy nie otrzymali leczenia pierwszej linii za pomocą ICI i mają PD-L1 CPS ≥ 10 [I, A].</p> <p>ChT z taksanem lub irinotecanem można rozważyć u chorych u których stan zdrowia pozwala na to leczenie, którzy byli wcześniej leczeni platyną, fluoropirymidyną i/lub niwolumabem lub pembrolizumabem [II, B].</p> <p>Jakość dowodów</p> <p>I. Dowody oparte na wynkach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>II. Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</p> <p>III. Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</p> <p>IV. Dowody oparte na wyn kach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</p> <p>V. Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p>Siła zalecenia</p> <p>A. Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</p> <p>B. Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p> <p>C. Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</p> <p>D. Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p> <p>E. Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania</p>
<p>Alberta Health Service (Clinical Practice Guideline) AHS 2021</p>	<p>W ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego, płaskonabłonkowego raka przełyku do preferowanych opcji terapeutycznych należy skojarzenie platyny z fluoropirymidyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy łączone oparte na kapecytabinie (np.: ECX: epirubicyna/cisplatyna /kapecytabina; EOX: epirubicyna/oksalipatyna/kapecytabina; CX: cisplatyna/ kapecytabina) charakteryzują się lepszym odsetkiem odpowiedzi i przeżyciem całkowitym w porównaniu z chemioterapiami łączonymi opartymi na fluorouracylu (np.: ECF: epirubicyna/cisplatyna/fluorouracyl; EOF: epirubicyna/oksalipatyna/fluorouracyl; CF: cisplatyna/fluorouracyl). • ECX (epirubicyna/cisplatyna/kapecytabina) podaje się w cyklach trzytygodniowych, w których pierwszego dnia podaje się epirubicynę i cisplatynę. Kapecytabina jest podawana przez dwadzieścia jeden kolejnych dni. • Jeśli pacjent nie toleruje leków doustnych, ale jest kandydatem do chemioterapii paliatywnej, należy rozważyć ECF (epirubicyna /cisplatyna/fluorouracyl). Jest ona podawana w cyklach trzytygodniowych, tak jak ECX (epirubicyna/cisplatyna/ kapecytabina), ale zamiast kapecytabiny podaje się fluorouracyl. • Chemioterapia oparta na oksalipatynie jest uzasadnioną opcją. W porównaniu z cisplatyną, oksalipatyna wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.
<p>Japan Esophageal Society JES 2017</p>	<p>Standardową terapią stosowaną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego oraz nawrotowego raka przełyku jest skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazano, że terapia skojarzona wiąże się z jeszcze wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie niż monoterapia z zastosowaniem fluorouracylu, leków platynowych, taksanów, alkaloidów barwinka różyczkowego. • Jako dwulekowe terapie skojarzone stosuje się również skojarzenie nedaplatyny z fluorouracylem. • Wykazano, że terapia skojarzona trzema lekami, docetaxelem podawanym w połączeniu z cisplatyną i fluorouracylem, jest wysoce skuteczna, a odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 60% niewiadomo, czy terapia ta może wydłużyć przeżycie całkowite. Do wymienianych terapii trójlekowych należą również skojarzenie doksorubicyny z cisplatyną i fluorouracylem.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących terapii płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), w tym 1 wytyczne polskie i 4 wytyczne zagraniczne.

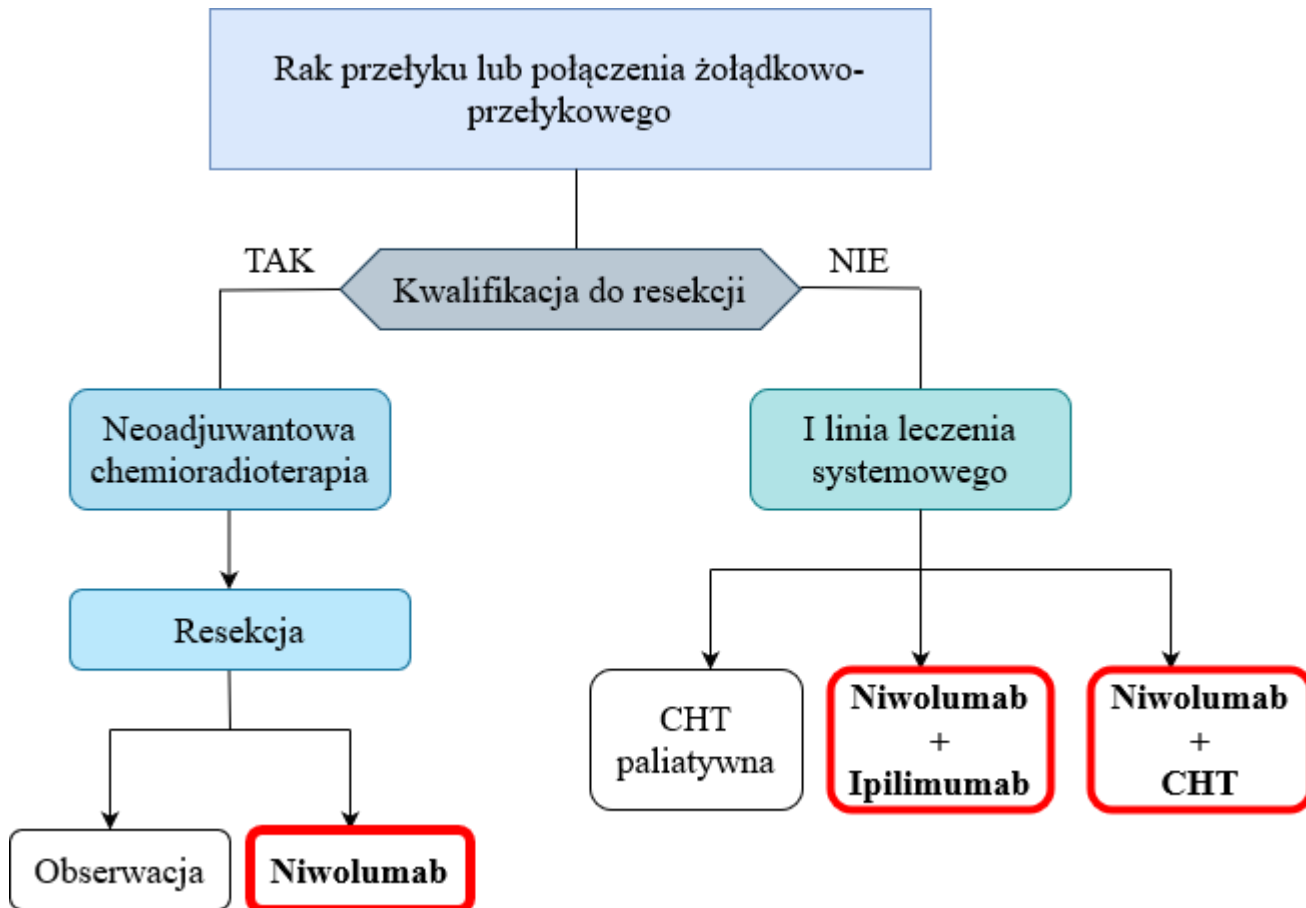
Zgodnie z polskimi wytycznymi z 2015 niwolumab nie jest uwzględniony. Wytyczne wskazują, że radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku. Natomiast chemioterapia paliatywna w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość.

W wytycznych ESMO 2022 i NCCN 2022 niwolumab jest zalecany. Wytyczne NCCN wskazują na zastosowanie niwolumabu u pacjentów z gruczolakorakiem (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 ; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 5). Wytyczne ESMO odnoszą się do zastosowania niwolumabu w ChT u pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 z TPS 1%. Zalecany jest także w przypadku SCC przełyku leczonego wcześniej platyną fluoropirymidynową CHT.

Analiza powyżej odnalezionych wytycznych wskazuje, iż wśród pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku, najczęściej rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi był: klasyczny schemat chemioterapii, zawierający fluoropirymidynę (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz platynę (oksalipatynę lub cisplatynę).

Wśród preferowanych schematów zalecanych przez najnowsze wytyczne NCCN 2022 oraz ASH 2021 w nowotworach z brakiem nadekspresji HER2 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 wymieniono zastosowanie pembrolizumabu należącego do grupy inhibitorów PD-1, podawanego w skojarzeniu z fluoropirymidyną (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyną lub oksaliplatyną.

Na poniższym wykresie zaprezentowano skrócony schemat leczenia pacjentów w omawianych wskazaniach.



Rysunek 1. Schemat ścieżki pacjentów w omawianych wskazaniach. Opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Istotny klinicznie punkt końcowy	Czas przeżycia wolnego od choroby (leczenie adjuwantowe) Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (leczenie paliatywne) Czas przeżycia całkowitego Utrzymanie jakości życia
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	10 miesięcy 2 miesiące (niwolumab + chemioterapia) i 1 miesiąc (niwolumab + ipilimumab) 6 miesięcy (niwolumab + chemioterapia) i 4 miesiące (niwolumab + ipilimumab) Nieobecność pogorszenia w zakresie dolegliwości i objawów.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Największym problemem jest brak optymalnego leczenia chorych z ekspresją PD-L1
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Najważniejszym sposobem poprawienia rokowania w raku przełyku i żołądka jest zwiększenie skuteczności profilaktyki pierwotnej, a w dalszej kolejności poprawienie rokowania zależy od zapewnienia kompletności i większej sprawności diagnostyki
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Problem może być z ograniczoną dostępnością i wykorzystaniem diagnostyki molekularnej (stan PD-L1)
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie ma
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Nie
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie
Inne uwagi	brak

Tabela 9. Technologie opcjonalne wskazane przez zapytanych ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej					
Terapia uzupełniająca (adjuwantowa) raka (płaskonabłonkowego lub gruczołowego) przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego					
Brak leczenia uzupełniającego po resekcji poprzedzonej chemioradioterapią		30%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Na podstawie doświadczenia własnego
Terapia 1 linii zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku					

fluorouracyl+cisplatyna	95%	45%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (krajowe i międzynarodowe)
karboplatyna + fluorouracyl	5% -> 0%		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
karboplatyna + paklitaksel			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
irynotekan + fluorouracyl			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
terapię potrójną (ECF, EOX, DCF)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
radiochemioterapia paliatywna			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. aktualnie w leczeniu I linii gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka finansowane są w ramach katalogu chemioterapii następujące substancje:

- cisplatynę, doksorubicynę, epirubicynę, fluorouracyl, irynotekan, lanreotyd – w leczeniu raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15 i C16 wraz z podkodami);
- bleomycynę – w leczeniu raka przełyku (ICD-10: C15 wraz z podkodami);
- kapecytabinę, karboplatynę, cyklofosamid, dakarbazynę, docetaksel, etopozyd, ifosfamid, okreotyd, oksaliplatynę, winkrystynę i winorelbinę - leczeniu raka żołądka (ICD-10: C16 wraz z podkodami).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia uzupełniająca (adjuwantowa) raka (płaskonabłonkowego lub gruczolowego) przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego		
brak	„Ponieważ obecnie w warunkach polskich nie jest stosowane pooperacyjne leczenie uzupełniające po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji guza, istniejąca praktyka kliniczna (brak leczenia) nie zakłada stosowania refundowanych opcji terapeutycznych.”	Wybór komparatora zasadny (patrz także komentarz pod tabelą)
Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku		
fluorouracyl + cisplatyna	Fluorouracyl oraz cisplatyna których skojarzenie stanowi aktywny komparator dla niwolumabu w badaniu klinicznym CheckMate 648 znajdują się na wykazie leków refundowanych w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka przełyku. Stanowią one również opcje terapeutyczne rekomendowane przez wszystkie analizowane wytyczne kliniczne, zarówno polskie, jak również zagraniczne oraz są rekomendowane przez ekspertów klinicznych w docelowej populacji pacjentów.	Wybór komparatora zasadny (patrz także komentarz pod tabelą)

W leczeniu uzupełniającym raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego najnowsze wytyczne NCCN 2022 oprócz monoterapii niwolumabem, wskazują na możliwość zastosowania pooperacyjnej chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna lub fluorouracyl + oksaliplatyna). Niemniej jednak wybór wnioskodawcy został potwierdzony przez ankietowanego przez Agencję prof. Krzakowskiego. Dodatkowo, obecnie jedynie fluorouracyl z ww. finansowany jest w leczeniu raka przełyku (C15), a pozostałe w leczeniu raka żołądka C16. W związku z powyższym wybór wnioskodawcy wydaje się poprawny.

Z kolei w leczeniu systemowym I linii do zalecanych przez NCCN 2022 schematów należy m.in. skojarzenia kapecytabiny+oksaliplatyny, fluorouracylu+oksaliplatyny oraz (wyłącznie w raku gruczolowym bądź raku połączenia żołądkowo-przełykowego): schemat leczenia FLOT (fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna

i docetaksel), inny rekomendowany schemat fluorouracyl+cisplatyna. Substancje czynne kapecytabina, oksaliplatyna, fluorouracyl oraz cisplatyna są refundowane w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10 C16.0 (nowotwór złośliwy żołądka – wpust), nie są finansowane w leczeniu raka przełyku (z wyjątkiem fluorouracylu). Ponadto według prof. Krzakowskiego schemat inny niż fluorouracyl + cisplatyna stosuje ok 5% chorych w tym wskazaniu. W związku z tym wybór technologii alternatywnej można uznać za zasadny. Należy zwrócić uwagę, że cisplatyna + fluorouracyl stanowiły technologię alternatywną w części klinicznej i ekonomicznej. Z kolei w ramach analizy wpływu na budżet uwzględnione zostały także koszty innych schematów chemioterapii.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo (substancja czynna: niwolumab) w następujących wskazaniach terapeutycznych:

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;
- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$, z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Wskazanie 1: Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;</p> <p>Wskazanie 2: Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z treścią wniosku i załączonym zapisem programu lekowego.
Interwencja	<p>Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Niwolumab (NIWO) w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano</p>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podczas 16 cykli leczenia, następnie od 17 cyklu terapii NIWO stosowano w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 480 mg co 4 tygodnie.</p> <p>Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC Niwolumab + chemioterapia (NIWO+CHT): Niwolumab (NIWO) dawkowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), tj. we wlewie dożylnym w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podawane dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (chemioterapia stosowana zgodnie z praktyką kliniczną). Niwolumab+ipilimumab (NIWO+IPI): Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Niwolumab (NIWO) we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 6 tygodni.</p>		
Komparatory	<p>Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC Placebo (PL) w schemacie dawkowania analogicznym jak dla leczenia aktywnego (NIWO)</p> <p>Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC Chemioterapia (CHT): Dawkowanie zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. Fluorouracyl w postaci wlewu dożylnego w dawce 800 mg/m² powierzchni ciała w 1-5 dniu cyklu, cisplatyna w postaci wlewu dożylnego w dawce 80 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu cyklu*</p>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag
Punkty końcowe	<p>Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez objawów choroby(DFS); • Przeżycie bez przerzutów odległych; • Nawrót choroby; • Ekspozycja na leczenie; • Zastosowanie kolejnej terapii; • Jakość życia (EQ-5D-3L, FACT-E); • Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia; • Ciężkie zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia; • Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia; • Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii z uwzględnieniem stopni nasilenia; 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia. <p>Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); • Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS); • Odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate, ORR); • Trwająca odpowiedź na leczenie; • Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to response, TTR); • Czas trwania odpowiedzi na leczenie(ang. duration of response, DOR); • Ekspozycja na badanie leczenie; • Zastosowanie kolejnej terapii; • Jakość życia (EQ-5D-3L, FACT-E); • Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; • Przerwanie leczenia; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia; • Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii z uwzględnieniem stopni nasilenia. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza główna efektywności klinicznej: pierwotne badania z randomizacją (RCT). • Przegląd badań wtórnych: przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji. • Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (jeśli będą dostępne); profil bezpieczeństwa wg ChPL; informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej#.	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz danych (MEDLINE, EMBASE oraz w CENTRAL) oraz rejestrów badań klinicznych. Jako ostatnią datę wyszukiwania podano 20.05.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Ostateczną decyzję o włączeniu badań do analizy uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka.

Analogicznie przeprowadzono również wyszukiwanie badań wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via Pubmed) Embase (via Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane) z zastosowaniem haseł dotyczących poszczególnych subpopulacji chorych oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.01.2023 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania pierwotne z randomizacją CheckMate 577 oraz CheckMate 648 oceniające skuteczność leczenia niwolumabem odpowiednio u pacjentów dorosłych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej oraz u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem ESCC (w pierwszej linii leczenia). Dodatkowo włączono do analizy 4 badania wtórne: Whooley 2021, Liu 2021, Leone 2022 oraz Li 2022.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CheckMate 577 (Kelly 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Bristol-Myers Squibb ONO Pharmaceutical</p>	<p>Wieloośrodkowe (120 ośrodków w 29 krajach), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych.</p> <p>Hipoteza <i>superiority</i></p> <p>Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiąca</p> <p>Mediana leczenia w grupie interwencyjnej: 10,1 miesiąca</p> <p>Mediana leczenia w grupie placebo: 9,0 miesięcy</p> <p>Grupa badana Niwolumab (NIWO): Niwolumab (NIWO) w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano co 2 tygodnie podczas 16 cykli leczenia, następnie od 17 cyklu terapii NIWO stosowano w 30-min. wlewie dożylnym w dawce 480 mg co 4 tygodnie.</p> <p>Grupa kontrolna Placebo (PL): Placebo zastosowanie w schemacie analogicznym jak dla niwolumabu</p> <p>Ocena skuteczności dla głównego punktu końcowego (DFS), przeżycia bez przerzutów odległych, nawrotu choroby, zastosowania kolejnej terapii oraz czasu do pierwszego pogorszenia choroby została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. Intention to treat), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie życia wg. EQ-5D-3L i FACT-E.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z gruczolowym lub płaskonabłonkowym rakiem przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, niezależnie od ekspresji PD-L1; • Pacjenci w II lub III stadium zaawansowania nowotworu (zdefiniowanego zgodnie z wytycznymi 7. edycji Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer; AJCC); • Dominującym w badaniu typem histopatologicznym nowotworu był rak gruczolowy (71% pacjentów); • Zastosowanie uprzednio chemioterapii adjuwantowej, a następnie chirurgiczne usunięcie nowotworu; • Obecność choroby resztkowej (brak odpowiedzi całkowitej) oraz głębokość naciekania nowotworu sklasyfikowana jako co najmniej ypT1 lub obecność przerzutów do węzłów ypN1c w oparciu o pobrane wycinki tkanek (oznaczenie yp oznacza cechy nowotworu po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej); • Stopień sprawności wg skali ECOG w zakresie od 0 do 1 (stopień sprawności w niniejszej skali zawiera się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższa liczba punktów świadczy o mniejszej sprawności pacjenta); • Resekcja guza wykonana w ciągu od 4 do 16 tygodniu przed randomizacją pacjentów do badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rakiem przełyku którzy nie otrzymali chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym lub pacjenci którzy przed chirurgicznym usunięciem guza otrzymali wyłącznie chemioterapię lub wyłącznie radioterapię oraz pacjenci z nowotworem operacyjnym w stadium IV; • Pacjenci z rozpoznanymi uprzednio nowotworami złośliwymi, za wyjątkiem pacjentów u których całkowita remisja obserwowana była od co najmniej 5 lat przed przystąpieniem do badania nie, i nie była wymagana lub przewidywana dodatkowa terapia (z wyjątkiem nowotworów skóry poza czerniakiem, nowotworem pęcherza in situ, nowotworu okrężnicy in situ, nowotworem szyjki macicy in situ/dysplazją lub nowotworem piersi in situ); 	<p><u>I-rzędowe:</u></p> <p>przeżycie bez objawów choroby (DFS)</p> <p><u>II-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez przerzutów odległych; • Nawrót choroby; • Zastosowanie kolejnej terapii; • Ekspozycja na badane leczenie; • Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO): o Jakość życia (EQ-5D-3L); o Jakość życia (FACT-E); • Kontrola choroby; • Zastosowanie kolejnej terapii; • Jakość życia (EQ-5D-3L); • Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E. <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utraty pacjentów z badania/leczenia; • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie); • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. safety population), a zatem analiza ITT nie została zachowana (NIWO=532 vs NPL=260). Wyjątek stanowił punkt końcowy utrata pacjentów z badania (analiza ITT została zachowana).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z aktywną, rozpoznaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną, za wyjątkiem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy, wymagający jedynie hormonalnej terapii zastępczej, pacjenci z zaburzeniami w obrębie skóry (bielactwo, łuszczyca lub łysienie), którzy nie wymagali leczenia ogólnoustrojowego; Pacjenci wymagający systemowego leczenia jednym z kortykosteroidów (>10 mg/dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od podania leków w badaniu klinicznym, z wyjątkiem sterydów wziewnych lub stosowanych miejscowo lub steroidowej terapii zastępczej nadnerczy, w dawce równoważnej wynoszącej ponad 10 mg prednizonu; Pacjenci z śródmiąższową chorobą płuc, ludzkim wirusem niedoboru odporności oraz toksycnością związaną z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, a także Ci którzy otrzymali przeciwciała anty-PD-1, anty PD-L1, anty-PD-L2, anty CD137-lub anty-CTLA-4. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa badawcza: 532 Grupa kontrolna: 262</p>	
<p>CheckMate 648 (Doki 2022) Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb ONO Pharmaceutical</p>	<p>Wieloośrodkowe (182 ośrodków, w 26 krajach), randomizowane, otwarte, badanie III fazy w układzie grup równoległych Hipoteza <i>superiority</i></p> <p>Mediana czasu obserwacji w grupie NIWO+CHT: 12,1 miesiąca, zakres (0,1-40,0) Mediana czasu obserwacji w grupie NIWO+IPI: 12,1 miesiąca zakres (0,2-38,7) Mediana czasu obserwacji w grupie CHT: 9,5 miesiąca</p> <p>Grupa badana NIWO+CHT: Niwolumab (NIWO) we wlewie dożylnym w dawce 240 mg w dniu 1 oraz 15 dniu cyklu, stosowano co 2 tygodnie + chemioterapia we wlewie dożylnym stosowanym co 4 tygodnie (fluorouracyl w dawce 800 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1-5 oraz cisplatyna we wlewie dożylnym w dawce 80 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, bez względu na status ekspresji PD-L1, niepoddający się leczeniu oraz u których nie zastosowano uprzednio leczenia systemowego (1 linia leczenia); Pacjenci z płaskonabłonkowym lub gruczolowo-płaskonabłonkowym rakiem przełyku; Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.; Wcześniejsza terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa, definitywna chemioterapia, radioterapia i/lub chemioradioterapia była dozwolona jeśli stosowana była zgodnie z intencją leczenia (ang. curative intent); Stopień sprawności wg skali ECOG w zakresie od 0 do 1; Prawidłową funkcją organu; Możliwością dostarczenia świeżej lub archiwalnej próbki guza z możliwą do oceny ekspresją ligandu PD-L1 (≥1% lub nieokreślona) <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p>	<p>I-rzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (ang. overall survival – OS); Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival – P FS); <p>II-rzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); Poszczególne odpowiedzi na leczenie, w tym: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (CR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), nie określono/brak oceny; Czas do wystąpienia opowiedzi na leczenie (TTR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); Trwająca odpowiedź na leczenie; Ekspozycja na badane leczenie <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa badawcza NIWO + IPI: Niwolumab (NIWO) we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 6 tygodni;</p> <p>Grupa kontrolna CHT: Fluorouracyl w postaci wlewu dożylnego w dawce 800 mg/m² powierzchni ciała w 1-5 dniu cyklu, cisplatyna w postaci wlewu dożylnego w dawce 80 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu cyklu.</p> <p>Analizę punktów końcowych dotyczących OS, PFS, odpowiedzi na leczenie, jak również zastosowanie kolejnej terapii przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji do poszczególnych grup terapeutycznych zarówno w przypadku populacji wnioskowanej, czyli pacjentów z ESCC i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, jak również populacji ogółem. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej nie zachowano analizy ITT. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji (populacja ogółem), którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. safety population), a zatem analiza ITT nie została zachowana. Wyjątek stanowił punkt końcowy przerwanie leczenia (analiza ITT została zachowana).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci którzy powrócili do zdrowia po skutkach przeprowadzenia poważnego zabiegu operacyjnego, lub znaczącym urazie na co najmniej 14 dni przed randomizacją; • Pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia lub wystąpienia przetoki z powodu widocznego naciekania guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (aorta lub tchawica); • Pacjenci z aktywną, rozpoznaną lub podejrzewaną chorobą autoimmunologiczną, za wyjątkiem cukrzycy typu 1 lub niedoczynnnością tarczycy spowodowaną autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, wymagającym jedynie hormonalnej terapii zastępczej, pacjenci z zaburzeniami w obrębie skóry (bielactwo, łuszczyca lub łysienie), którzy nie wymagali leczenia ogólnoustrojowego; • Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 lub jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na ko-stymulację limfocytów T lub punktów kontrolnych reakcji immunologicznej (ang. immune checkpoint inhibitors); • Pacjenci ze schorzeniami wymagającymi leczenia systemowego albo jednym z kortykosteroidów • (>10 mg/dobę lub ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od podania leków w badaniu klinicznym • Pacjenci którzy stosują sterydy wziewne lub miejscowe lub steroidową terapię zastępczą nadnerczy, w dawce równoważnej wynoszącej ponad 10 mg prednizonu w przypadku aktywnej choroby immunologicznej. <p>Liczebność populacji: Grupa NIWO+CHT: 158 Grupa NIWO+IPI: 158 Grupa CHT: 157</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu różnych przyczyn; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia); • Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz 3-4 stopnia); • Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii (ogółem oraz 3-4 stopnia).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 11.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań CheckMate 577 oraz CheckMate 648 została oceniona przez wnioskodawcę przy pomocy narzędzi RoB2 (The Cochrane Collaboration's). Dla każdej z domen ryzyko błędu oceniono jako niskie. Szczegółowa ocena przedstawiona została w poniższych tabelach.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CheckMate 577 zgodnie z „The Cochrane Collaboration's”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (allocation sequence)	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (allocation concealment)	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie
Inne	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie

Tabela 14. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania CheckMate 577 wg „Cochrane Collaboration”

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz do badania CheckMate 577
Randomizacja	Niskie	Zastosowano randomizację blokową w stosunku (2:1) z wykorzystaniem systemu interakcji głosowej. Liczba bloków wynosi 3. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 (
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. interactive response technology) drogą elektroniczną. Lista pacjentów którzy podlegać będą włączeniu do badania została wygenerowana przez sponsora. Internetowy system alokacji pacjentów do badania został wdrożony przez „trzecią stronę” po wcześniejszym upewnieniu się iż, sposób alokacji pacjentów do poszczególnych grup interwencyjnych został utajniony przed pacjentem, badaczem oraz sponsorem badania.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Pacjenci, badacze oraz sponsor badania nie posiadali informacji dotyczących interwencji stosowanej u poszczególnych pacjentów.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione. Ocena została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań obrazowych i/lub cytologicznych/ histopatologicznych przeprowadzonych przez badacza
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności (z wyjątkiem punktów dotyczących jakości życia), natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. safety population), z wyjątkiem utraty pacjentów utraconych (dane dla populacji ITT).

Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CheckMate 648 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (allocation sequence)	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (allocation concealment)	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie
Inne	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie

Tabela 16. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania CheckMate 648 wg „Cochrane Collaboration”

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz do badania CheckMate 648
Randomizacja	Niskie	Zastosowano randomizację blokową w stosunku (2:1) z wykorzystaniem systemu interakcji głosowej. Liczba bloków wynosi 3. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 (
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. interactive response technology) drogą elektroniczną. Lista pacjentów którzy podlegać będą włączeniu do badania została wygenerowana przez sponsora. Internetowy system alokacji pacjentów do badania został wdrożony przez „trzecią stronę” po wcześniejszym upewnieniu się iż, sposób alokacji pacjentów do poszczególnych grup interwencyjnych został utajniony przed pacjentem, badaczem oraz sponsorem badania.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Pacjenci, badacze oraz sponsor badania nie posiadali informacji dotyczących interwencji stosowanej u poszczególnych pacjentów.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione. Ocena została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań obrazowych i/lub cytologicznych/ histopatologicznych przeprowadzonych przez badacza
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności (z wyjątkiem punktów dotyczących jakości życia), natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. safety population), z wyjątkiem utraty pacjentów utraconych (dane dla populacji ITT).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.

Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
---------------	--------	--

W ocenie Analityków Agencji przedstawione oceny ryzyka błędu systematycznego w analizie wnioskodawcy są właściwe.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021) dotyczące przeżycia bez objawów choroby, nawrotu choroby oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem, 3-4 stopnia) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem, 3-4 stopnia) przedstawiono w postaci abstraktu konferencyjnego Moehler 2021 oraz w oparciu o materiały udostępnione przez Zleceniodawcę (model ekonomiczny). Należy zaznaczyć, iż w abstrakcie Moehler 2021 nie uwzględniono informacji odnośnie daty odcięcia, dla której przedstawiono dane, niemniej jednak biorąc pod uwagę dane dla głównego punktu końcowego (DFS) udostępnione przez Zleceniodawcę (model ekonomiczny), tj. dla daty odcięcia danych przypadającej na luty 2021 r., założono iż pozostałe punkty końcowe przedstawione w abstrakcie Moehler 2021 dotyczą tego samego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021 r.)
- Część danych dotyczących jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 577 została przedstawiona w materiałach konferencyjnych – prezentacja Cutsem 2021;
- Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii zostały przedstawione w abstrakcie Kelly 2021, z uwzględnieniem ramienia terapeutycznego dla niwolumabu uniemożliwiając przeprowadzenie obliczeń statystycznych;
- Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania CheckMate 648 zdecydowaną większość, tj. 70%- 71% stanowili Azjaci. Niemniej jednak przeprowadzona dodatkowo analiza efektywności klinicznej dla kluczowych punktów końcowych z uwzględnieniem japońskiej subpopulacji pacjentów względem ogólnej populacji badania CheckMate 648 wskazuje na zbliżoną skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii zawierającej niwolumab (NIWO+CHT oraz NIWO+IPI) względem chemioterapii, zarówno w japońskiej, jak również ogólnej populacji badania CheckMate 648 z ESCC i PD-L1 $\geq 1\%$;
- Część danych dotyczących jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 648 została przedstawiona w materiałach konferencyjnych – prezentacja Bridgewater 2022;
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji (NIWO+CHT i NIWO+IPI vs CHT) przedstawiono dla szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów, tj. dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania CheckMate 648 bez względu na poziom ekspresji PDL-1;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach przedstawionych w głównej publikacji Kelly 2021 (badanie CheckMate 577) analiz w podgrupach wskazano na brak istotnych statystycznie różnic w pierwszorzędnym punkcie końcowym mediana czasu przeżycia bez objawów choroby dla populacji ze stwierdzonym rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego – NIWO: 22,4 miesiąca vs. PLC: 20,6 miesiąca (HR=0,87 95% CI: 0,63; 1,21).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, badań typu RWD itp. pozwalających na ocenę bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ);
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, badań typu RWD itp. pozwalających na ocenę bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej w pierwszej linii zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – leczenie uzupełniające

W ramach wyszukiwania wnioskodawca odnalazł jedno badanie randomizowane CheckMate 577, oceniające efektywność kliniczną stosowania niwolumabu w porównaniu do placebo jako adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Główne wyniki badania CheckMate 577 zostały opisane w publikacji Kelly 2021, zaś dane dotyczące jakości życia przedstawiono w materiałach konferencyjnych Van Cutsem 2021. Dodatkowe informacje przedstawiono w publikacjach Moehler 2021, Kelly 2021b i zostały opisane poniżej.

Przeżycie bez objawów choroby (ang. disease-free survival, DFS)

Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycie bez objawów choroby – zostały przedstawione dla mediany obserwacji wynoszącej 24,4 miesiąca, dane przedstawiono w publikacji głównej Kelly 2021. Dodatkowo, w abstrakcie Moehler 2021, przedstawiono wyniki dla późniejszej daty odcięcia (luty 2021 vs maj 2020).

„Przeżycie bez objawów choroby (DFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy nawrotu choroby lub zgonu bez względu na fakt, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze.” W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej oraz osobno dla populacji z rakiem gruczołowym i rakiem płaskonabłonkowym.

Tabela 17. Przeżycie bez objawów choroby (DFS): NIWO vs PLC (CheckMate 577)

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]*	Różnica median [mies.]**	HR, p*
Kelly 2021 (mediana obserwacji 24,4 miesiąca, data odcięcia maj 2020 r)					
Ogółem	NIWO	532	22,4 (16,6; 34,0)	11,4	0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86) p< 0,001
	PLC	262	11,0 (8,3; 14,3)		
Rak gruczołowy (AC)	NIWO	376	19,4 (15,9; 29,4)	8,3	0,75 (95% CI: 0,59; 0,96)
	PLC	187	11,1 (8,3; 16,8)		
Rak płaskonabłonkowy (SCC)	NIWO	155	29,7 (11,4; nie oszacowano)	18,7	0,61 (95% CI: 0,55; 0,81)
	PLC	75	11,0 (7,6; 17,8)		
Moehler 2021 (data odcięcia luty 2021 r.)					
Ogółem	NIWO	532	22,4 (16,9; 33,6)	12	0,67 (95% CI: 0,55; 0,81)
	PL	262	10,4 (8,3; 13,9)		

*Wartości raportowane przez autorów badania

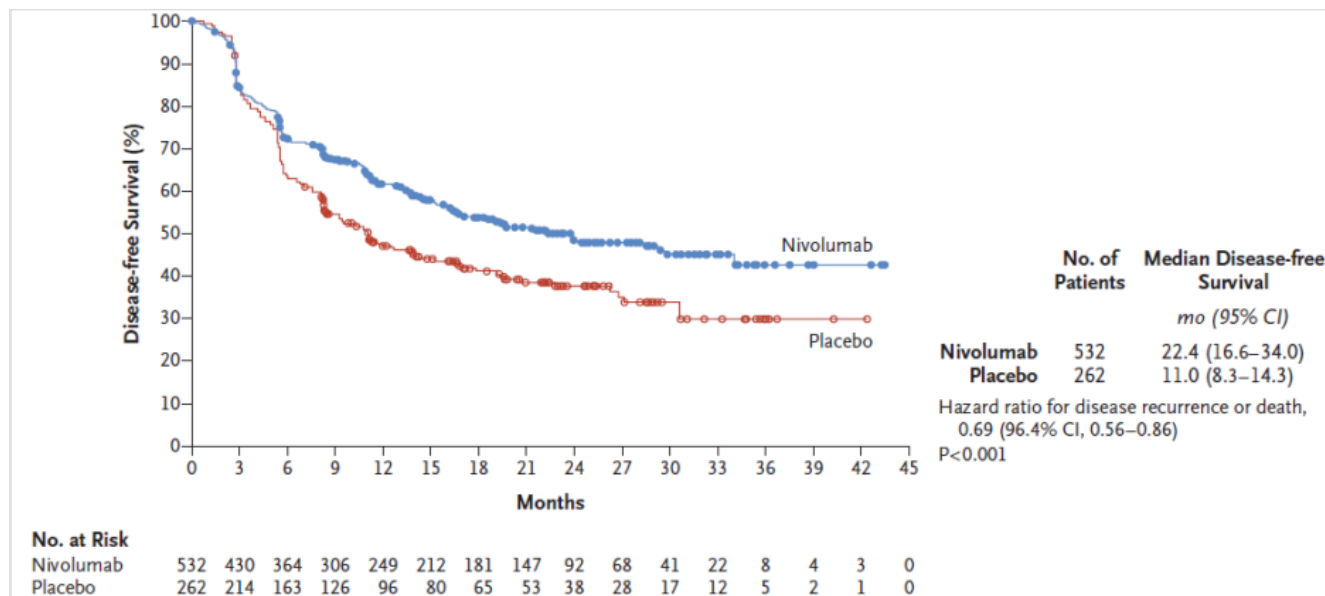
**Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Tabela 18. Odsetek pacjentów bez wznowy choroby [Kelly 2021]

Parametr (populacja ogółem)	Niwolumab	placebo
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 6 miesięcy (95% CI)	72,6 (68,9; 76,6)	61,5 (55,8; 67,7)
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 12 miesięcy (95% CI)	61,8 (57,7; 68,8)	45,5 (39,8; 52,0)
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 18 miesięcy (95% CI)	53,9 (49,7; 58,5)	40,4 (34,8; 47,0)
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 24 miesiące (95% CI)	48,3 (44,0; 53,1)	36,0 (30,4; 42,5)

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach stwierdzono istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad placebo w czasie przeżycia bez objawów choroby. Różnica median między interwencją, a komparatorem dla mediany obserwacji 24,4 miesiąca wyniosła dla raka płaskonabłonkowego 18,7 miesiąca, a w przypadku raka gruczołowego wyniosła ona 8,3 miesiąca. Z kolei w populacji ogólnej badania mediana DFS była o ok. 11 miesięcy dłuższa wśród stosujących NIWO względem PLC – oszacowany hazard względny wskazuje, że wśród pacjentów leczonych NIWO ryzyko wystąpienia nawrotu lub zgonu jest o 31% niższe od ryzyka

w grupie kontrolnej. Dla późniejszego okresu obserwacji (publikacja Moehler 2021) różnica w populacji ogółem nadal była istotna statystycznie, na korzyść niwolumabu – różnica median wyniosła 12 miesięcy. Odsetek pacjentów bez wznowy choroby był wyższy w grupie stosującej niwolumab, w każdym badanym przedziale czasowym.



Rysunek 2. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w populacji ogółem: NIWO vs PL (Kelly 2021)

Przeżycie bez przerzutów odległych

Istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad placebo stwierdzono również w punkcie końcowym skupiającym się na czasie przeżycia bez przerzutów odległych. Dla wyników z datą odcięcia maj 2020 iloraz hazardu wyniósł 0,74 (95% CI: 0,60; 0,92) (różnica median: 10,7 mies.). Dla daty odcięcia luty 2021 iloraz hazardów wyniósł 0,71 (95% CI: 0,58; 0,87) (różnica median: 12,8 mies.).

Nawrót choroby

Istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad placebo wykazano w częstości wystąpienia odległego nawrotu choroby. W grupie interwencyjnej szansa wystąpienia nawrotu odległego była o 37% niższa niż w grupie kontrolnej (OR=0,63, 95% CI: 0,46;0,86).

Tabela 19. Częstość wystąpienia nawrotu choroby w zależności od jego charakteru [Kelly 2021]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNT (95% CI)
Nawrót odległy	NIWO	532	154 (29)	0,63 (0,46; 0,86) p=0,003	10 (6; 30)
	PLC	262	103 (39)		
Nawrót lokalny	NIWO	532	65 (12)	0,69 (0,46; 1,04) p=0,079	-
	PLC	262	44 (17)		

Zastosowanie kolejnej terapii

Wśród pacjentów leczonych NIWO obserwowano istotnie statystycznie niższe, w porównaniu z pacjentami w grupie placebo, odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię (30% vs 42%). Obliczony iloraz szans zastosowania kolejnej terapii wynosi 0,57 (95% CI: 0,42; 0,77); szansa zastosowania kolejnej terapii jest mniejsza w grupie NIWO i stanowi 57% analogicznej szansy w grupie placebo. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 6; 18), co oznacza, że lecząc 8 pacjentów NIWO zamiast PLC, podczas analizowanego okresu obserwacji, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej linii terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Tabela 20. Częstość zastosowania kolejnej terapii z podziałem na ich rodzaj [Kelly 2021]

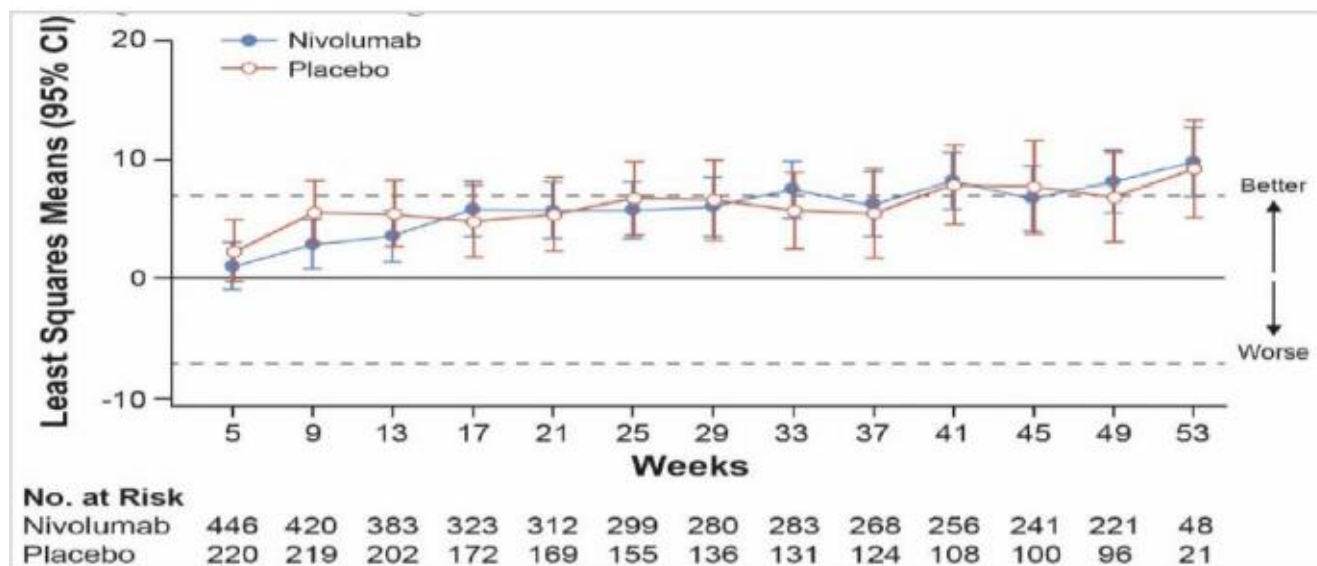
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
---------------	-------------	---	-------	-----------------	---------------

Kolejna terapia (ogółem)	NIWO	532	157 (30)	0,57 (0,42; 0,77) p<0,001	8 (6; 18)
	PLC	262	111 (42)		
Radioterapia w ramach kolejnej linii	NIWO	532	43 (8)	0,47 (0,30; 0,75) p=0,001	14 (8; 35)
	PLC	262	41 (16)		
Chirurgia w ramach kolejnej linii	NIWO	532	28 (5)	0,67 (0,37; 1,22) p=0,190	-
	PLC	262	20 (8)		
Terapia systemowa w ramach kolejnej linii	NIWO	532	125 (23)	0,60 (0,43; 0,83) p=0,002	10 (6; 27)
	PLC	262	89 (34)		

*Obliczenia własne wnioskodawcy

Jakość życia

Jakość życia pacjentów w badaniu oceniano na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L. Wyjściowa liczba punktów według owego kwestionariusza była zbliżona między grupami. Różnica w średniej zmianie liczby punktów względem wartości wyjściowych nie była istotna statystycznie i nie była istotna klinicznie (istotność kliniczna oznaczona poniżej przerywaną linią, na poziomie 7 punktów).



Średnia zmiana liczby punktów obliczona metodą najmniejszych kwadratów: LS- ang. (*least square*)

Rysunek 3. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas 53 tygodni obserwacji (Kelly 2021)

W ramach przedstawionych w głównej publikacji Kelly 2021 analiz w podgrupach wskazano na brak istotnych statystycznie różnic w pierwszorzędnym punkcie końcowym mediana czasu przeżycia bez objawów choroby dla populacji ze stwierdzonym rakiem połączenia żołądkowo-przelykowego – NIWO: 22,4 miesiąca vs. PLC: 20,6 miesiąca (HR=0,87 95% CI: 0,63; 1,21).

Szczegółowe informacje dotyczące wyników skuteczności klinicznej osiągniętych w badaniu CheckMate 577 przedstawiono w rozdziale 4.3 AKL wnioskodawcy.

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – Niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia

W ramach wyszukiwania wnioskodawca odnalazł jedno badanie randomizowane CheckMate 648, oceniające efektywność kliniczną stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii jako terapia stosowana w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku w I linii. Główne wyniki badania opisane zostały w publikacji pełnotekstowej Doki 2022, wyniki dotyczące jakości życia oraz subanalizy przedstawiono w publikacjach Bridgewater 2022 oraz

Ogata 2022. Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez autorów badania, które dotyczyły pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ok. 50% wszystkich pacjentów). Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione zostały dla populacji ogólnej.

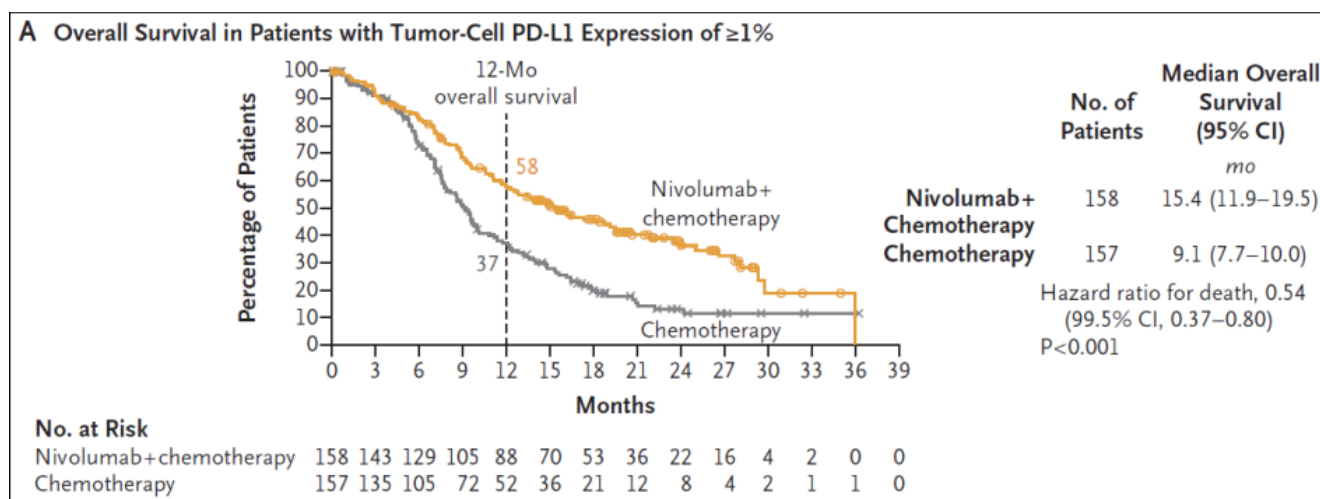
Przeżycie całkowite

Mediana obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite wynosiło 13 miesięcy. Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$.

Tabela 21. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia) NIWO+CHT vs CHT [Doki 2022]

Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) żyjących pacjentów po 12 miesiącach obserwacji	HR (CI)
NIWO + CHT	158	15,4 (11,9; 19,5)	88 (52%)	0,54 (99,5%: 0,37; 0,80) p<0,001
CHT	157	9,1 (7,7; 10,0)	52 (36%)	

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią wykazywali się istotnie niższym o 46% ryzykiem zgonu, w porównaniu do ryzyka w grupie chemioterapii. Różnica median OS po 12 miesiącach obserwacji wyniosła 6,3 miesiąca. Iloraz hazardów dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,54 (99,5%CI: 0,37; 0,80).



Rysunek 4. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIWO+CHT vs CHT (Doki 2022)

Przedstawiono również analizę przeżycia całkowitego dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z ESCC i PD-L1 wynoszącym $\geq 1\%$. Wyniki te przedstawiono w rozdziale 11.1 AKL wnioskodawcy.

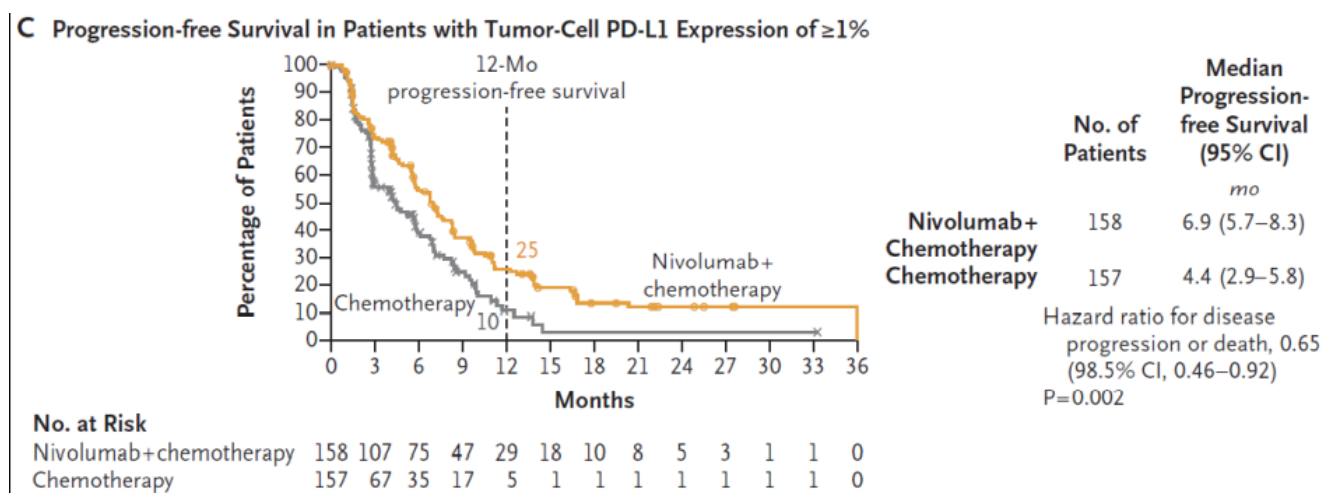
Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)

Autorzy badania, jako drugi główny punkt końcowy, analizowali przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.

Tabela 22. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia) (Doki 2022)

Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) pacjentów bez progresji choroby po 12 miesiącach obserwacji	HR (CI)
NIWO + CHT	158	6,9 (5,7; 8,3)	29 (25%)	0,65 (98,5%: 0,46; 0,92) p=0,002
CHT	157	4,4 (2,9; 5,8)	5 (10%)	

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią wykazywali się istotnie niższym ryzykiem progresji choroby o 35% w porównaniu do chemioterapii. Różnica median PFS po 12 miesiącach obserwacji wyniosła 2,5 miesiąca. Iloraz hazardu dla przeżycia wolnego od progresji wyniósł 0,65 (98,5%: 0,46; 0,92).



Rysunek 5. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia) NIWO+CHT vs CHT (Doki 2022)

Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD)

Autorzy badania analizowali wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitą odpowiedź (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilizację choroby (SD) lub progresję choroby (PD) zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg RECIST wersja 1.1.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (Doki 2022)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)*
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	NIWO + CHT	158	84 (53)	4,61 (2,79; 7,62) p<0,001	3 (3; 5)
	CHT	157	31 (20)		
Odpowiedź całkowita (CR)	NIWO + CHT	158	26 (16)	3,67 (1,61; 8,38) p=0,002	9 (6; 22)
	CHT	157	8 (5)		
Częściowa odpowiedź (PR)	NIWO + CHT	158	58 (37)	3,38 (1,95; 5,85) p<0,001	5 (4; 8)
	CHT	157	23 (15)		
Stabilizacja choroby (SD)	NIWO + CHT	158	40 (25)	0,40 (0,25; 0,64) p<0,001	5 (4; 11)
	CHT	157	72 (46)		
Progresja choroby (PD)	NIWO + CHT	158	22 (14)	0,90 (0,48; 1,68) p=0,732	-
	CHT	157	24 (15)		
Nie określono/ brak oceny	NIWO + CHT	158	12 (8)	0,35 (0,17; 0,71) p=0,004	9 (6; 25)
	CHT	157	30 (19)		

*Obliczenia własne wnioskodawcy

Wśród pacjentów leczonych NIWO+CHT odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej (CHT) częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (53% vs 20%). Iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 4,61 (95%CI: 2,79; 7,62) – szansa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych NIWO+CHT jest 4,61 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

Wśród pacjentów leczonych NIWO+CHT obserwowano wyższą względem CHT częstość występowania całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie wynoszą odpowiednio 3,67 (95% CI: 1,61; 8,38) oraz 3,38 (95% CI: 1,95; 5,85) – szansa wystąpienia odpowiedzi w grupie NIWO+CHT jest odpowiednio o 3,67 i 3,38 razy wyższa względem grupy leczonej CHT. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

Jakość życia

Do oceny jakości życia wśród pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 648 wykorzystano dwa kwestionariusze – EQ-5D-3L oraz FACT-E (publikacja Bridgewater 2022). Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy grupami NIWO+CHT i CHT w tym punkcie końcowym.

Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu CheckMate 648, czyli trwająca odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, ekspozycja na badane leczenie oraz zastosowanie kolejnej terapii, wraz z ich szczegółowym opisem, zostały opisane w rozdziale 5.3 AKL wnioskodawcy.

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – Niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia

W ramach wyszukiwania wnioskodawca odnalazł jedno badanie randomizowane CheckMate 648, oceniające efektywność kliniczną stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii jako terapia stosowana w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku w I linii. Główne wyniki badania opisane zostały w publikacji pełnotekstowej Doki 2022, wyniki dotyczące jakości życia oraz subanalizy przedstawiono w publikacjach Bridgewater 2022 oraz Ogata 2022. Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez autorów badania, które dotyczyły pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ok. 50% wszystkich pacjentów). Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione zostały dla populacji ogólnej.

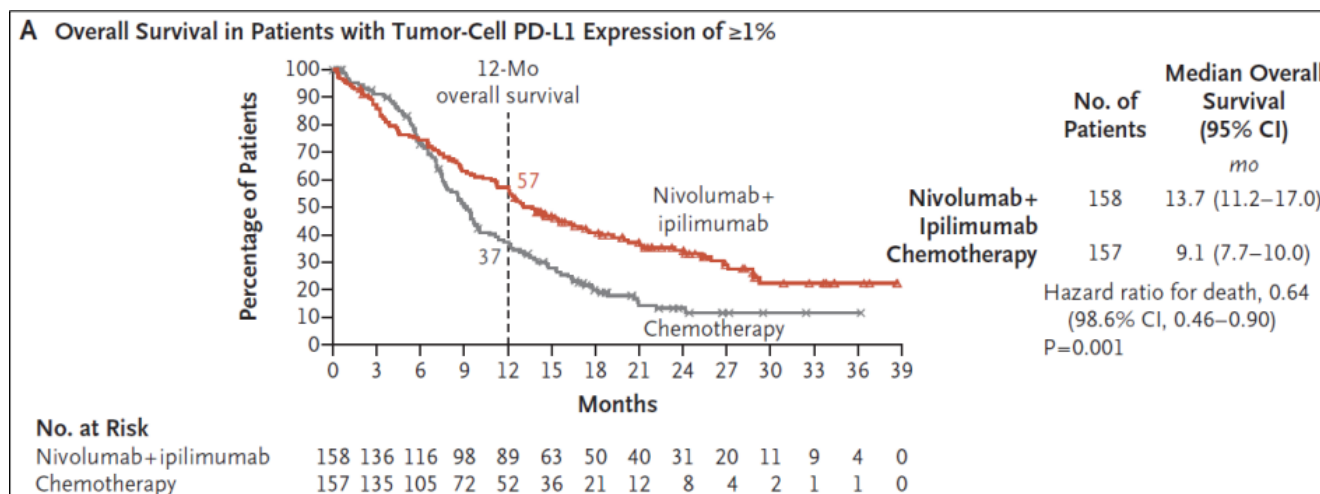
Przeżycie całkowite

Mediana obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite wynosiło 13 miesięcy. Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$.

Tabela 24. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia) NIWO+IPI vs CHT (Doki 2022)

Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) żyjących pacjentów po 12 miesiącach obserwacji	HR (CI)
NIWO + IPI	158	13,7 (11,2; 17,0)	89 (57%)	0,64 (98,6%: 0,46; 0,90) p=0,001
CHT	157	9,1 (7,7; 10,0)	52 (37%)	

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 36%, w porównaniu do chemioterapii. Różnica median OS po 12 miesiącach obserwacji wyniosła 4,6 miesiąca. Iloraz hazardów w przeżyciu całkowitym wyniósł 0,64 (98,6% CI: 0,46; 0,90).



Rysunek 6. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIWO+IPI vs CHT (Doki 2022)

Przedstawiono również analizę przeżycia całkowitego dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z ESCC i PD-L1 wynoszącym $\geq 1\%$. Wyniki te przedstawiono w rozdziale 11.1 AKL wnioskodawcy.

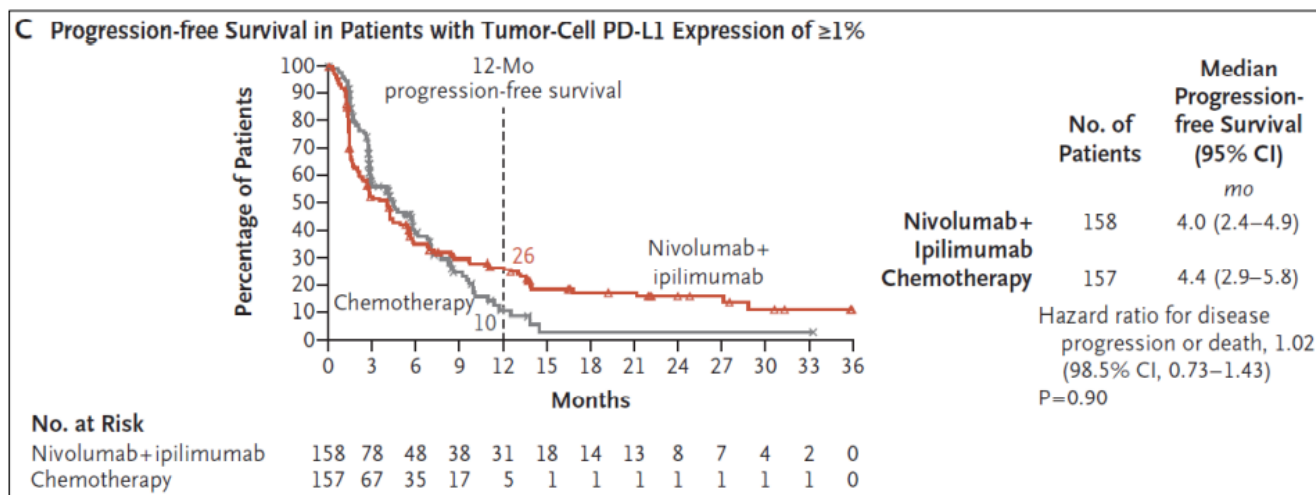
Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)

Autorzy badania, jako drugi główny punkt końcowy, analizowali przeżycie bez progresji choroby (PFS), zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.

Tabela 25. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia) (Doki 2022)

Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	n (%) pacjentów bez progresji choroby po 12 miesiącach obserwacji	HR (98,5% CI)
NIWO + IPI	158	4,0 (2,4; 4,9)	31 (26%)	1,02 (0,73; 1,43) p=0,90
CHT	157	4,4 (2,9; 5,8)	5 (10%)	

Pomiędzy grupami badaną oraz kontrolną, w zakresie ryzyka progresji choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Iloraz ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wyniósł 1,02 (98,5%: 0,73; 1,43). Wykazano, że w grupie NIWO+IPI mediana czasu przeżycia bez progresji choroby jest o 0,4 miesiąca krótsza niż w grupie CHT.

**Rysunek 7. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia) NIWO+IPI vs CHT (Doki 2022)****Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD)**

Autorzy badania analizowali wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitą odpowiedź (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilizację choroby (SD) lub progresję choroby (PD) zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg RECIST wersja 1.1.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (Doki 2022)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)*
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	NIWO + IPI	158	56 (35)	2,23 (1,34; 3,72) p=0,002	7 (4; 18)
	CHT	157	31 (20)		
Odpowiedź całkowita (CR)	NIWO + IPI	158	28 (18)	4,01 (1,77; 9,11) p<0,001	8 (6; 18)
	CHT	157	8 (5)		
Częściowa odpowiedź (PR)	NIWO + IPI	158	28 (18)	1,25 (0,69; 2,29) p=0,460	-
Stabilizacja choroby (SD)	NIWO + IPI	158	43 (27)	0,44 (0,28; 0,71) p<0,001	6 (4; 13)
	CHT	157	72 (46)		
Progresja choroby (PD)	NIWO + IPI	158	48 (30)	2,42 (1,39; 4,20) p=0,002	7 (5; 18)
	CHT	157	24 (15)		
Nie określono/ brak oceny	NIWO + IPI	158	11 (7)	0,32 (0,15; 0,66) p=0,002	9 (6; 22)
	CHT	157	30 (19)		

*Obliczenia własne wnioskodawcy

Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej (CHT) częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (35% vs 20%). Iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 2,23 (95% CI: 1,34; 3,72) – szansa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych

NIWO+CHT jest 2,23 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

Wśród pacjentów leczonych NIWO+IPI obserwowano wyższą względem CHT częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Obliczony iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 4,01 (95% CI: 1,77; 9,11) - szansa wystąpienia odpowiedzi całkowitej w grupie NIWO+IPI jest 4,01 razy wyższa względem grupy leczonej CHT. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w punkcie końcowym „częściowa odpowiedź na leczenie”. W grupie pacjentów leczonych NIWO+IPI odnotowano wyższe względem grupy kontrolnej odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (30% vs 15%). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ($p=0,002$). Ponadto terapia NIWO+IPI wiązała się z niższymi odsetkami pacjentów względem grupy CHT, u których występowała stabilizacja choroby (43% vs. 72%) oraz nie określona/nie oceniona odpowiedź na leczenie (7% vs. 19%). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

Jakość życia

Do oceny jakości życia wśród pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 648 wykorzystano dwa kwestionariusze – EQ-5D-3L oraz FACT-E. Nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy grupami NIWO+CHT i CHT poza jednym punktem końcowym – samopoczucie fizyczne (ang. physical well-being, FACT-E), w którym różnica w średnich zmianach wyniosła 1,89 punktu (95% CI: 0,87; 2,91). Zgodnie z opisem autorów badania Bridgewater 2022 wyniki dotyczące jakości życia nie były istotne klinicznie.

Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu CheckMate 648, czyli trwająca odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, ekspozycja na badane leczenie oraz zastosowanie kolejnej terapii, wraz z ich szczegółowym opisem, zostały opisane w rozdziale 6.3 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – leczenie uzupełniające

Analizę bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 577 oparto o ocenę punktów końcowych:

- Przerwanie leczenia ogółem, z powodu progresji choroby, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych związanych lub niezwiązanych z leczeniem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, jak również związane z leczeniem z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, niezwiązane z leczeniem oraz związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia (z uwzględnieniem stopnia nasilenia);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii z uwzględnieniem stopnia nasilenia.

Analizę przeprowadzono na całkowitej populacji, którą zrandomizowano oraz którzy przyjęli leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) (NIWO $n=532$, PLC=260). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w głównej publikacji Kelly 2021, dodatkowo dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Kelly 2021b, a wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dane dla dłuższego okresu obserwacji przedstawiono w postaci abstraktu Moehler 2021.

Przerwanie leczenia

Tabela 27. Przerwanie leczenia NIWO vs. PLC (Kelly 2021)

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Ogółem	NIWO	532	501 (94)	1,41 (0,79; 2,50) $p=0,243$	-

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
	PLC	262	241 (92)		
Progresja choroby	NIWO	532	149 (28)	0,51 (0,38; 0,70) p < 0,001	7 (3; 15)
	PLC	262	113 (43)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	NIWO	532	55 (11)	3,81 (1,79; 8,11) p < 0,001	14 (10; 26)
	PLC	262	8 (3)		
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem	NIWO	532	15 (3)	0,82 (0,35; 1,89) p=0,634	-
	PLC	262	9 (3)		

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku progresji choroby (korzyść niwolumabu nad placebo) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (korzyść placebo nad niwolumabem).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub związane i niezwiązane z leczeniem

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub związane i niezwiązane z leczeniem raportowane w badaniu CheckMate 577 (Kelly 2021)

Zdarzenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNT (95% CI)	
Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: maj 2020 r.)						
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Ogółem	NIWO	532	158 (30)	0,99 (0,71; 1,36) p=0,931	-
		PLC	260	78 (30)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	107 (20)	0,98 (0,68; 1,42); p=0,929	-
		PLC	260	53 (20)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem	Ogółem	NIWO	532	40 (8)	2,94 (1,30; 6,65) p=0,010	21 (13; 70)
		PLC	260	7 (3)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	29 (5)	4,94 (1,49; 16,37) p=0,009	24 (15; 64)
		PLC	260	3 (1)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	NIWO	532	68 (13)	1,76 (1,04; 2,97) p=0,034	20 (11; 235)
		PLC	260	20 (8)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	38 (7)	1,17 (0,64; 2,15) p=0,604	-
		PLC	260	16 (6)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	NIWO	532	376 (71)	2,86 (2,10; 3,88) p < 0,001	5 (4; 6)
		PLC	260	119 (46)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	71 (13)	2,52 (1,41; 4,48) p=0,002	14 (9; 32)
		PLC	260	15 (6)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	NIWO	532	48 (9)	3,12 (1,46; 6,71) p=0,003	17 (12; 43)
		PLC	260	8 (3)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	26 (5)	1,86 (0,80; 4,34) p=0,153	-
		PLC	260	7 (3)		
Data odcięcia danych: luty 2021 r.						

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem	Ogółem	NIWO	532	41 (8)	3,02 (1,33; 6,82) p=0,008	20 (13; 62)
		PLC	260	7 (3)		
	Stopień 3 – 4	NIWO	532	31 (6)	5,30 (1,61; 17,50) p=0,006	22 (15; 53)
		PLC	260	3 (1)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	NIWO	532	379 (71)	2,80 (2,06; 3,81) p < 0,001	5 (4; 6)
		PLC	260	122 (47)		
	Stopień 3 – 4	NIWO	532	74 (14)	2,46 (1,40; 4,32) p =0,002	13 (9; 31)
		PLC	260	16 (6)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	NIWO	532	49 (9)	3,20 (1,49; 6,89) p=0,003	17 (11; 40)
		PLC	260	8 (3)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	26 (5)	1,86 (0,80; 4,34) p=0,153	-
		PLC	260	7 (3)		

Poza punktami końcowymi opisującymi częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia 3-4 stopnia, dla którego nie stwierdzono różnicy pomiędzy interwencją a komparatorem, we wszystkich przedstawionych wariantach zdarzeń niepożądanych stwierdzono przewagę placebo nad niwolumabem, tj. istotnie statystycznie częściej występowały w grupie pacjentów stosujących niwolumab.

Poniżej w tabeli przedstawiono porównanie między interwencją a komparatorem w zakresie poszczególnych działań niepożądanych, najczęściej raportowanych w grupie interwencyjnej oraz dla których stwierdzono istotność statystyczną. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano istotnie statystycznie wyższą, niż w grupie placebo, częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych ogółem: zmęczenie, świąd, wysypka oraz ból stawów.

Szczegółowy opis pozostałych punktów końcowych mieszczących się w analizie bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 4.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 29. Poszczególne zdarzenia niepożądane, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę między interwencją a komparatorem (Kelly 2021)

Zdarzenia niepożądane		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNT (95% CI)
Zmęczenie	Ogółem	NIWO	532	90 (17)	1,62 (1,04; 2,54) p=0,034	18 (10; 216)
		PLC	260	29 (11)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	6 (1)	2,95 (0,35; 24,67) p=0,317	-
		PLC	260	1 (<1)		
Świąd	Ogółem	NIWO	532	53 (9)	2,71 (1,35; 5,42) p=0,005	17 (11; 48)
		PLC	260	9 (3)		
	Stopień 3 – 4	NIWO	532	2 (<1)	1,96 (0,22; 17,64) p=0,548	-
		PLC	260	0 (0)		
Wysypka	Ogółem	NIWO	532	52 (10)	2,71 (1,35; 5,42) p=0,005	17 (11; 48)
		PLC	260	10 (4)		
	Stopień 3 – 4	NIWO	532	4 (<1)	1,96 (0,22; 17,64) p=0,548	-
		PLC	260	1 (<1)		
Niedoczynność tarczycy	Ogółem	NIWO	532	50 (9)	6,64 (2,37; 18,59) p<0,001	13 (10; 22)
		PLC	260	4 (2)		
	Stopień 3 – 4	NIWO	532	0 (0)	-	-
		PLC	260	0 (0)		
Nadczynność tarczycy	Ogółem	NIWO	532	35 (7)	18,24 (2,48; 133,90) p=0,004	17 (12; 28)
		PLC	260	1 (<1)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	0 (0)	-	-
		PLC	260	0 (0)		

Ból stawów	Ogółem	NIWO	532	30 (6)	3,82 (1,33; 10,97) p=0,013	25 (16; 82)
		PLC	260	4 (2)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	1 (<1)	2,49 (0,06; 105,45) p=0,632	-
		PLC	260	0 (0)		
Astenia	Ogółem	NIWO	532	25 (5)	3,56 (1,23; 10,25); p=0,019	27 (17; 114)
		PLC	260	4 (2)		
	Stopień 3 - 4	NIWO	532	0 (0)	-	-
		PLC	260	0 (0)		

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – Niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia

Analizę bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 648 oparto o ocenę punktów końcowych:

- Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu różnych przyczyn;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii (ogółem oraz 3-4 stopnia).

Analizę przeprowadzono na całkowitej populacji, którą zrandomizowano oraz którzy przyjęli leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) (NIWO+CHT n=310, CHT n=304).

Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Tabela 30. Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIWO+CHT vs CHT (Doki 2022)

Rezygnacja z badania		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	NIWO+CHT	310	106 (34)	2,16 (1,49; 3,12) p<0,001	7 (5; 13)
		CHT	304	59 (19)		
	Stopień 3-4	NIWO+CHT	310	29 (9)	2,14 (1,11; 4,13) p=0,024	22 (12; 146)
		CHT	304	14 (5)		

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów stwierdzono istotne statystycznie różnice związane z rezygnacją z leczenia, wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, jak i wynikających z wystąpienia u pacjentów zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. W obu przypadkach szansa na rezygnację w grupie interwencyjnej jest około 2 razy większa w porównaniu do grupy kontrolnej.

Przerwanie leczenia

Tabela 31. Przerwanie leczenia, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIWO+CHT vs CHT (Doki 2022)

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Ogółem	NIWO+CHT	321	301 (92)	0,63 (0,37; 1,09) p=0,098	-
	CHT	324	300 (93)		
Progresja choroby	NIWO+CHT	321	174 (53)	0,91 (0,67; 1,25) p=0,563	-
	CHT	324	193 (60)		
Zdarzenia niepożądane	NIWO+CHT	321	59 (18)	0,81 (0,50; 1,33) p= 0,408	-

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
związane z leczeniem	CHT	324	40 (12)		
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem	NIWO+CHT	321	19 (6)	2,48 (1,24; 4,98) p=0,010	20 (12; 78)
	CHT	324	12 (4)		
Decyzja pacjenta	NIWO+CHT	321	16 (5)	0,57 (0,32; 1,04) p=0,065	-
	CHT	324	32 (10)		
Inne przyczyny	NIWO+CHT	321	33 (10)	0,92 (0,50; 1,69) p= 0,779	-
	CHT	324	23 (7)		

Jedynie istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad niwolumabem+chemioterapią).

Poniżej w tabeli przedstawiono porównanie między interwencją a komparatorem w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w grupie interwencyjnej (przy uwzględnieniu potencjalnego wpływu niwolumabu na wystąpienie działania). Szczegółowy opis pozostałych punktów końcowych mieszczących się w analizie bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 5.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupie interwencyjnej (Doki 2022)

Zdarzenia niepożądane		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNT (95% CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	Ogółem	NIWO+CHT	310	297 (96)	2,41 (1,23; 4,73) p=0,011	19 (11; 75)
		CHT	304	275 (90)		
	Stopień 3 - 4	NIWO+CHT	310	147 (47)	1,64 (1,18; 2,26) p=0,003	9 (6; 25)
		CHT	304	108 (36)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAE)	Ogółem	NIWO+CHT	310	74 (24)	1,63 (1,09; 2,44) p=0,017	13 (8; 71)
		CHT	304	49 (16)		
	Stopień 3 – 4	NIWO+CHT	310	57 (18)	1,58 (1,01; 2,46) p=0,045	17 (9; 666)
		CHT	304	38 (12)		
Wysypka	Ogółem	NIWO+CHT	310	24 (8)	5,02 (1,89; 13,33) p=0,001	17 (11; 36)
		CHT	304	5 (2)		
	Stopień 3 – 4	NIWO+CHT	310	1 (<1)	2,99 (0,12; 74,47) p=0,504	-
		CHT	304	0 (0)		
Świąd	Ogółem	NIWO+CHT	310	23 (7)	12,1 (2,83; 51,79) p<0,001	15 (10; 27)
		CHT	304	2 (1)		
	Stopień 3 – 4	NIWO+CHT	310	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		
Niedoczynność tarczycy	Ogółem	NIWO+CHT	310	18 (6)	38,91 (2,30; 657,37) p=0,011	18 (12; 30)
		CHT	304	0 (0)		
	Stopień 3 - 4	NIWO+CHT	310	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożadanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – Niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia

Analizę bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 648 oparto o ocenę punktów końcowych:

- Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu różnych przyczyn;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii (ogółem oraz 3-4 stopnia).

Analizę przeprowadzono na całkowitej populacji, którą zrandomizowano oraz którzy przyjęli leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) (NIWO+IPI n=322, CHT=304).

Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Tabela 33. Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIWO+IPI vs CHT (Doki 2022)

Rezygnacja z badania		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	NIWO+IPI	322	57 (18)	0,89 (0,60; 1,34) p=0,583	-
		CHT	304	59 (19)		
	Stopień 3-4	NIWO+IPI	322	41 (13)	3,02 (1,61; 5,67) p<0,001	13 (8; 27)
		CHT	304	14 (5)		

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie związanych z rezygnacją z leczenia, wynikającego z wystąpień zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem. Stwierdzono istotność statystyczną porównując rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4 – szansa rezygnacji jest 3 razy wyższa w grupie interwencyjnej niż w grupie komparatora.

Przerwanie leczenia

Tabela 34. Przerwanie leczenia, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia) NIWO+IPI vs CHT (Doki 2022)

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Ogółem	NIWO+IPI	325	301 (92)	1,00 (0,56; 1,81) p=0,991	-
	CHT	324	300 (93)		
Progresja choroby	NIWO+IPI	325	174 (53)	0,78 (0,57; 1,07) p=0,122	-
	CHT	324	193 (60)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	NIWO+IPI	325	59 (18)	1,57 (1,02; 2,43) p=0,041	18 (9; 382)
	CHT	324	40 (12)		
Zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem	NIWO+IPI	325	19 (6)	1,61 (0,77; 3,38) p=0,204	-
	CHT	324	12 (4)		
Decyzja pacjenta	NIWO+IPI	325	16 (5)	0,47 (0,25; 0,88) p=0,018	21 (11; 110)
	CHT	324	32 (10)		
Inne przyczyny	NIWO+IPI	325	33 (10)	1,48 (0,85; 2,58) p=0,168	-
	CHT	324	23 (7)		

Jedynie istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad niwolumabem+ipilimumabem) oraz w przerwaniu leczenia z decyzji pacjenta (przewaga niwolumabu+ipilimumabu nad chemioterapią).

Poniżej w tabeli przedstawiono porównanie między interwencją a komparatorem w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w grupie interwencyjnej. Szczegółowy opis pozostałych punktów końcowych mieszczących się w analizie bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 6.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupie interwencyjnej (Doki 2022)

Zdarzenia niepożądane		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNT (95% CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	Ogółem	NIWO+IPI	322	256 (80)	0,41 (0,26; 0,65) p<0,001	10 (7; 19)
		CHT	304	275 (90)		
	Stopień 3 - 4	NIWO+IPI	322	102 (32)	0,84 (0,60; 1,17) p=0,308	-
		CHT	304	108 (36)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAE)	Ogółem	NIWO+IPI	322	103 (32)	2,41 (1,64; 3,55) p<0,001	7 (5; 12)
		CHT	304	49 (16)		
	Stopień 3 – 4	NIWO+IPI	322	73 (23)	2,03 (1,32; 3,11) p<0,001	11 (7; 25)
		CHT	304	38 (12)		
Wysypka	Ogółem	NIWO+IPI	322	55 (17)	12,32 (4,86; 31,23) p<0,001	7 (5; 9)
		CHT	304	5 (2)		
	Stopień 3 – 4	NIWO+IPI	322	7 (2)	14,93 (0,82; 273,11) p=0,068	
		CHT	304	0 (0)		
Świąd	Ogółem	NIWO+IPI	322	43 (13)	23,27 (5,59; 96,97) p<0,001	8 (6; 12)
		CHT	304	2 (1)		
	Stopień 3 – 4	NIWO+IPI	322	3 (1)	6,90 (0,4; 139,18) p=0,208	
		CHT	304	0 (0)		
Niedoczynność tarczycy	Ogółem	NIWO+IPI	322	43 (13)	97,61 (5,74; 1658,85) p=0,002	8 (6; 11)
		CHT	304	0 (0)		
	Stopień 3 - 4	NIWO+IPI	322	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Whooley 2021

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono badanie, będące przeglądem systematycznym, do którego włączono 11 badań RCT (w tym omawiane w niniejszej AWA CheckMate 577) – głównym celem Whooley 2021 była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1 w populacji osób z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Wyniki:

W badaniu CheckMate 577 grupa niwolumabu wykazała wynik przeżycia bez objawów choroby (DFS) wynoszący 22,4 miesiąca w porównaniu z 11 miesiącami w grupie placebo. Oprócz korzyści z DFS, ryzyko nawrotu odległego lub zgonu było o 26% mniejsze, a przeżycie wolne od przerzutów odległych było o 10,7 miesiąca dłuższe w przypadku niwolumabu.

Zastosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym w badaniu CheckMate 577 wykazało porównywalny profil bezpieczeństwa do tych badań, w których zastosowano inhibitory PD-1 w chorobie nieresekcyjnej, przy czym <10% pacjentów przerwało schemat badania z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Większość

pacjentów w grupie adjuwantowej (86%) otrzymała co najmniej 90% planowanej dawki. Porównywalnie niskie wskaźniki przerwania schematu badania obserwowano w pozostałych badaniach.

Wnioski:

Badanie CheckMate 577 wykazuje dodatkową korzyść kliniczną, płynącą z wdrożenia terapii niwolumabem, jako leczenia uzupełniającego raka przełyku lub GEJC, poprzez uzyskanie przewagi nad placebo w przeżyciu bez objawów choroby oraz porównywalny profil bezpieczeństwa do leczenia nieadjuwantowego. Autorzy podkreślają, że populacja i proponowane leczenie w badaniu CheckMate 577 nie jest spójne z resztą włączonych badań, co uniemożliwia dokonania dokładnego porównania otrzymanych rezultatów. Pomimo tego stwierdza się, że wyniki te utwierdzają drogę do dalszego rozwoju wykorzystania inhibitorów punktów kontrolnych w obszarze terapii adjuwantowej.

Liu 2021

W przeglądzie systematycznym Liu 2021 analizowano substancje ukierunkowane molekularnie w leczeniu raka przełyku. Do przeglądu włączono 10 publikacji, w tym publikacja opisująca badanie CheckMate 577 była jedyną opisującą skuteczność stosowania niwolumabu w omawianej populacji.

Wyniki:

W przypadku wyników PFS w badaniach przedstawiono wyniki dotyczące dwóch aspektów: częstości występowania PFS dla najdłuższego okresu obserwacji oraz wyniki analizy Cox na podstawie analizy przeżycia. Ranking SUCRA wykazał, że niwolumab (67,4%) i erlotynib (64,6%) miały względną przewagę. Jeśli chodzi o częstość PFS, cetuksymab i niwolumab były istotnie lepsze do kontroli. Ranking SUCRA sugerował, że niwolumab (85,8%) wykazuje największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym. W analizie podgrup przeanalizowano neoadjuwantową CRT (chemioradioterapia) i definitywną CRT. W przypadku PFS na podstawie wyników Coxa oceniano niwolumab, cetuksymab oraz kontrolę w połączeniu z neoadjuwantową CRT, przy czym niwolumab był istotnie lepszy od kontroli, z wysokim wynikiem rankingu SUCRA (86%). W analizie częstości PFS niwolumab w skojarzeniu z neoadjuwantową CRT był znacząco lepszy niż grupa kontrolna, z wysokim wynikiem rankingu SUCRA (91%).

W przypadku wyników OS w metaanalizie sieciowej wyników Coxa uwzględniono cetuksymab, erlotynib, niwolumab oraz zaślepioną grupę kontrolną w połączeniu z CRT. Wyniki rankingu SUCRA sugerowały, że niwolumab (71,6%) w połączeniu z CRT był lepszy od innych strategii. W odniesieniu do częstości OS do metaanalizy sieciowej włączono Endostar, erlotynib, nimotuzumab, cetuksymab, niwolumab oraz zaślepioną grupę kontrolną w połączeniu z CRT. W porównaniach parami nie było znacząco różnych wyników. Wyniki SUCRA wykazały, że nimotuzumab (69,7%) w połączeniu z CRT przewyższał inne strategie, a za nim w rankingu znalazły się erlotynib (62,2%) i niwolumab (56,4%). W przypadku wyników podgrupy OS niwolumab w połączeniu z neoadjuwantową CRT był znacząco lepszy niż kontrola oparta na analizie Coxa (HR: 0,74; 95%CI: 0,60, 0,92; $p < 0,01$), z rankingiem SUCRA wynoszącym 71%. Nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku ostatecznego leczenia CRT. Jeśli chodzi o wyniki częstości przeżycia całkowitego, niwolumab i cetuksymab w połączeniu z neoadjuwantową CRT były skuteczniejsze niż w grupie kontrolnej.

Wyniki badań włączonych do przeglądu pokazują, że jedynie erlotynib, cetuximab, and niwolumab w połączeniu z CRT nie spowodowały więcej SAEs niż samo CRT.

Leone 2022

Celem przeglądu systematycznego Leone 2022 była ocena efektywności i aktywności inhibitorów PD-L1 u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Autorzy skupili się na wpływie statusu PD-L1 CPS pacjentów na otrzymane wyniki. Do przeglądu włączono 10 RCT, w tym badanie CheckMate 648, opisane w niniejszej AWA.

Wyniki:

W odniesieniu do PFS schematy oparte na immunoterapii były skuteczniejsze niż chemioterapia w monoterapii (HR 0,78; 95% CI 0,66-0,93; $P < 0,01$). HR dla PFS wynosił 0,7 (95% CI 0,53-0,91) w badaniach pierwszej linii i 0,88 (95% CI 0,76-1,03) w badaniach drugiej lub dalszych linii.

HR dla korzyści dla OS ze schematami opartymi na immunoterapii w porównaniu z samą chemioterapią wyniósł 0,71 (95% CI 0,66-0,76; $P < 0,01$). Wyniki były podobne w badaniach pierwszej, drugiej lub dalszej linii. Efekt leczenia był różny w dwóch podgrupach z $CPS \geq 10$ i $CPS < 0,01$ w porównaniu z 0,83 (95% CI 0,69-1,00; $p = 0,05$) u pacjentów z $CPS < 0,01$.

W odniesieniu do ORR tylko osiem badań przedstawiło ogólne dane: OR u pacjentów otrzymujących schematy oparte na immunoterapii w porównaniu z samą chemioterapią wynosił 1,50 (95% CI 1,23-1,84; $P < 0,01$). OR dla

odpowiedzi wynosiły 1,32 (95% CI 1,08-1,62) i 1,88 (95% CI 1,16-3,05) odpowiednio w badaniach pierwszej i drugiej/dalszej linii.

Wnioski:

Podsumowując, w tej metaanalizie na podstawie opublikowanych badań oceniających ICI (ang. immune checkpoint inhibitor) w ESCC wykazano, że ICI przynoszą stałą korzyść w zmniejszaniu ryzyka zgonu pacjentów z ESCC. Co więcej, rezultaty były niezależne od kraju pochodzenia, ale istotny wpływ miał status PD-L1 CPS pacjentów. Przedstawione wyniki, zdaniem autorów, podkreślają pilną potrzebę zbadania dodatkowych biomarkerów odpowiedzi na immunoterapię w podgrupie pacjentów z CPS <10.

Li 2022

Przegląd systematyczny, który miał na celu porównanie różnych terapii skojarzonych immuno-onkologicznych chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka przełyku. Przeprowadzono przegląd systematyczny oraz metaanalizę, aby zidentyfikować optymalną strategię oraz wspomóc podejmowanie decyzji klinicznych. Do przeglądu włączono 5 badań, w tym CheckMate 648 opisane w niniejszej AWA.

Wyniki:

W odniesieniu do PFS schematy oparte na immunoterapii istotnie wydłużały PFS (HR: 0.62, 95% CI: 0.55-0.70, $P < 0.001$). Schemat niwolumab-chemioterapia wykazywał krótszą medianę PFS niż chemioterapia w połączeniu z toripalimabem, natomiast w dalszym ciągu był bardziej skuteczny od grupy kontrolnej.

Chemioterapia w połączeniu z immunoterapią miała znaczący efekt na poprawę OS. W porównaniu z komparatorem terapia skojarzona redukowała ryzyko śmierci o 31% (HR: 0.69, 95% CI: 0.62–0.76, $I^2 = 0.0\%$, $P < 0.001$).

Terapia, w której składowe wchodziła immunoterapia oraz chemioterapia poprawiała ogólną odpowiedź na leczenie w porównaniu do samej chemioterapii. Pacjenci leczeni niwolumabem w połączeniu z chemioterapią uzyskiwali największą poprawę ORR w stosunku do grupy kontrolnej spośród wszystkich immunoterapii (RR: 1.73, 95% CI: 1.40–2.14).

Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania SAE oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, gdy immunoterapia została dodana do standardowej chemioterapii. Natomiast, nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem.

Wnioski:

Autorzy przeglądu zaprezentowali metaanalizę porównującą skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii skojarzonej z chemioterapią oraz samej chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka przełyku. Wyniki wskazują na poprawę efektywności (OS, PFS, ORR) w przypadku dodania immunoterapii do chemioterapii. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią prezentowany w badaniu CheckMate 648 wykazał największą poprawę w ogólnej odpowiedzi na leczenie. Zdaniem autorów poprawa efektywności leczenia odbyła się kosztem większej, ale tolerowanej toksyczności, w tym zwiększonej częstości ciężkich AE, AE prowadzących do przerwania leczenia i powiązane AE. Dodatkowe badania są potrzebne, aby potwierdzić zaprezentowane wyniki i zbadać czynniki prognostyczne skuteczności kombinacji immunoterapia-chemioterapia.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, EMA, FDA oraz MHRA. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

EMA

Dokument EMA, dotyczący planu zarządzania ryzykiem leku Opdivo, jako ważne zidentyfikowane ryzyka związane z przyjmowaniem preparatu, wymienia: zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego, zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego, zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego, zapalenie nerek i dysfunkcja nerek pochodzenia immunologicznego, endokrynopatie o podłożu immunologicznym, reakcje alergiczne (AR) w obrębie skóry związane z odpornością, inne AR związane z odpornością, ciężkie reakcje na wlew. Do ważnych potencjalnych zagrożeń powiązanych z przyjmowaniem leku zalicza się: toksyczność zarodkowo-płodowa Immunogenność, powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu niwolumabem w cHL oraz ryzyko GVHD z niwolumabem po allogenicznym HSCT.

FDA

Na stronach FDA nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opdivo w analizowanych wskazaniach terapeutycznych.

MHRA

„W oparciu o informacje przedstawione na stronie MHRA, zastosowanie niwolumabu może wiązać się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Biegunka jest bardzo częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem niwolumabu. W badaniach klinicznych niwolumabu w monoterapii u 13% pacjentów wystąpiła biegunka, zapalenie jelita grubego lub częste wypróżnienia. Większość przypadków była łagodna lub umiarkowana (stopień 1 lub 2), a ciężkie przypadki (stopień 3) odnotowano u 21% pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zagrażających życiu lub śmiertelnych (stopień 4 lub 5). Mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła 1,8 miesiąca (zakres 0-26,6). Choroby ustąpiły u prawie wszystkich pacjentów (88%), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 2 tygodnie. Reakcje żołądkowo-jelitowe mogą również wystąpić, gdy niwolumab jest stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem.

Ponadto, podkreślono, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem, u których występuje biegunka, lub inne objawy zapalenia jelita grubego oraz w przypadku tych pacjentów, którzy nie reagują na leczenie kortykosteroidami z powodu zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego powinni zostać szczegółowo przebadani w celu wykluczenia innych przyczyn takich jak zakażenie wirusem CMV (cytomegalowirus).

W europejskim przeglądzie zgłoszeń spontanicznych i zgłoszeń z badań klinicznych otrzymanych do dnia 31 sierpnia 2018 r. zidentyfikowano 20 poważnych przypadków na całym świecie sugerujących zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywację w przypadku monoterapii niwolumabem. Kolejnych 8 przypadków zgłoszono jako zakażenie CMV lub zapalenie wątroby CMV związane z terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem.

Ponadto, w europejskim przeglądzie danych z całego świata stwierdzono, że niwolumab może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów. W przeglądzie oceniono wszystkie przypadki otrzymane do listopada 2016 r. i zidentyfikowano 5 pacjentów, u których wystąpiło odrzucenie przeszczepu po otrzymaniu niwolumabu (u 3 wystąpiło odrzucenie przeszczepu nerki, u 1 odrzucenie przeszczepu rogówki, a u 1 odrzucenie przeszczepu skóry).”

ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Po podaniu produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały z podobną częstością jak po podaniu niwolumabu w monoterapii. Z tego powodu, poniższe wytyczne dotyczące działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego odnoszą się do OPDIVO stosowanego w skojarzeniu, z wyjątkiem, gdy zaznaczono inaczej. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę

stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zaciemnienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego.

Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy

można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzyce i cukrzycową kwasicę ketonową.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów

w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdmiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego,

które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy wstrzymać lub trwale odstawić.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem. W razie potwierdzenia HLH, należy przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć leczenie HLH.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Pierwsza linia leczenia OSCC

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo z przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego OSCC. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

W badaniu dotyczącym pierwszej linii leczenia OSCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 4 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby.

Leczenie OSCC po wcześniejszej chemioterapii w pierwszej linii

Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekiem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących OSCC. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z OSCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego(żadnych) konkretnego(konkretnych) czynnika(czynników) związanego(związanych) z przedwczesnymi zgonami.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , którzy nie otrzymali jednoczesnej chemioradioterapii (ang. chemoradiotherapy, CRT) przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Pacjenci, 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 byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego gruczolaka żołądka, GEJ lub przełyku. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

ADRReports

Poniżej przedstawiono 7 najczęściej występujących działań niepożądanych raportowanych dla leku Opdivo w bazie ADRReports (EuraVigilance).

Tabela 36. Liczebność poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w ADRReports (data dostępu 09.02.2023 r.)

Zdarzenie niepożądane	Liczebność raportowanych zdarzeń niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7 656
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6 957
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 621
Zakażenia żołądkowo-jelitowe	5 345
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4 462
Zaburzenia endokrynologiczne	4 421
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 175
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3 067

VigiAccess

Poniżej przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane raportowane dla leku Opdivo w bazie VigiAccess (WHO UMC).

Tabela 37. Liczebność poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w VigiAccess (data dostępu 09.02.2023 r.)

Zdarzenie niepożądane	Liczebność raportowanych zdarzeń niepożądanych
zaburzenia ogólne lub w miejscu podania	19 521
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	11 721
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 820
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9 747
urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	9 567
infekcje i zakażenia	6 505
zaburzenia układu nerwowego	6 199
zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	6 059
nieokreślone w trakcie oceny (ang. investigation)	5 941

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo (substancja czynna: niwolumab) w następujących wskazaniach terapeutycznych:

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;
- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$, z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na dwóch badaniach randomizowanych CheckMate 577 oraz CheckMate 648, oceniających leczenie niwolumabem, odpowiednio w populacjach opisanych powyżej. W ramach analizy klinicznej wykazano, że:

- w populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające):

zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach stwierdzono istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad placebo w czasie przeżycia bez objawów choroby. Różnica median DFS między interwencją, a komparatorem dla mediany obserwacji 24,4 miesiąca wyniosła dla raka płaskonabłonkowego 18,7 miesiąca a w przypadku raka gruczołowego wyniosła ona 8,3 miesiąca. Z kolei w populacji ogólnej badania mediana DFS była o ok. 11 miesięcy dłuższa wśród stosujących NIWO względem PLC – oszacowany hazard względny wskazuje, że wśród pacjentów leczonych NIWO ryzyko wystąpienia nawrotu lub zgonu jest o 31% niższe od ryzyka w grupie kontrolnej Dla późniejszego okresu obserwacji (publikacja Moehler 2021) różnica w populacji ogółem nadal była istotna statystycznie, na korzyść niwolumabu – różnica median wyniosła 12 miesięcy. Odsetek pacjentów bez wznowy choroby był wyższy w grupie stosującej niwolumab, w każdym badanym przedziale czasowym. Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących przeżycie bez przerzutów odległych, nawrotach choroby, ekspozycji na badane leczenie oraz zastosowanie kolejnych terapii. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku progresji choroby (korzyść niwolumabu nad placebo) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (korzyść placebo nad niwolumabem). Poza punktem końcowym opisującym częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdzie nie stwierdzono różnicy pomiędzy interwencją a komparatorem, we wszystkich przedstawionych wariantach zdarzeń niepożądanych stwierdzono przewagę placebo nad niwolumabem, tj. istotnie statystycznie częściej występowały w grupie pacjentów stosujących niwolumab. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku - niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia:

mediana obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite wyniosło 13 miesięcy. Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 46%. Iloraz hazardu w przeżyciu całkowitym wyniósł 0,54 (99,5%: 0,37; 0,80). Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem progresji choroby o 35%. Iloraz hazardu w przeżyciu wolnym od progresji wyniósł 0,65 (98,5%: 0,46; 0,92). Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów stwierdzono istotne statystycznie różnice związane z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, jak i płynących z wystąpienia u pacjentów zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. W obu przypadkach szansa na rezygnację w grupie interwencyjnej jest około 2 razy większa. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem

(przewaga chemioterapii nad niwolumabem+chemioterapią). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia

mediana obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite wynosiło 13 miesięcy. Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 36%. Iloraz hazardów w przeżyciu całkowitym wyniósł 0,64 (98,6%: 0,46; 0,90).

U pacjentów stosujących terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, nie wykazano istotnie niższego ryzyka progresji choroby. Iloraz hazardów w przeżyciu wolnym od progresji wyniósł 1,02 (98,5%: 0,73; 1,43). Wykazano, że w grupie NIWO+IPI czas mediana czasu przeżycia bez progresji choroby jest o 0,4 miesiąca krótsza niż w grupie CHT. Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie związanych z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem. Stwierdzono istotność statystyczną porównując rezygnacje przy zdarzeniach niepożądanych o stopniu 3 lub 4 – ryzyko rezygnacji jest 3 razy wyższe w grupie interwencyjnej niż w grupie komparatora. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad niwolumabem+ipilimumabem) oraz w przerwaniu leczenia z decyzji pacjenta (przewaga niwolumabu+ipilimumabu nad chemioterapią). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 577, do badania CheckMate 648 włączono populację Azjatów stanowiącą ok 70% liczebności populacji całkowitej. W dodatku w badaniu CheckMate 577 stwierdzono brak istotnych różnic w skuteczności stosowania niwolumabu jako terapia uzupełniająca w populacji z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego względem placebo. W badaniu 648 część wyników (punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa) przedstawiono dla populacji szerszej niż wnioskowana (PD-L1 $\geq 1\%$).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelami elektronicznymi wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo):

- w leczeniu uzupełniającym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ang. (o)esophageal carcinoma, EC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastroesophageal junction carcinoma, GEJC), z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej,
- w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem.”

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. Cost-utility analysis, CUA).

Porównane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania niwolumabu w monoterapii, w leczeniu uzupełniającym, do braku aktywnego leczenia oraz porównanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią (fluoropirymidyna + pochodna platyny) lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii z chemioterapią. Charakter porównania zależy od populacji, opisanych powyżej.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Zgodnie z założeniem wnioskodawcy, pacjent nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami medycznymi.

Horyzont czasowy

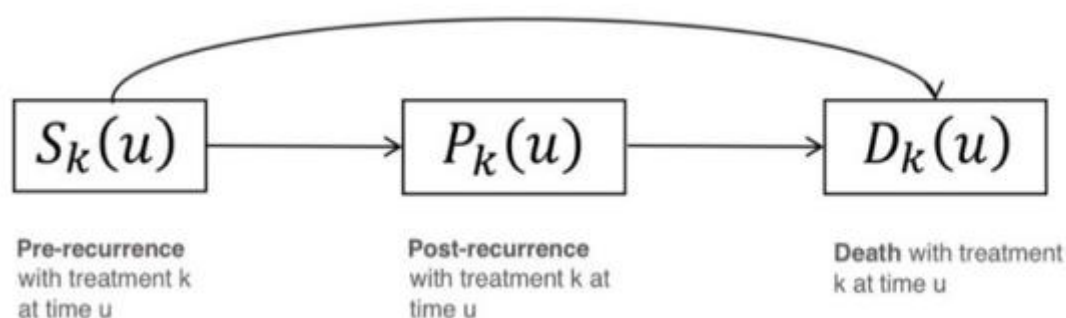
W AE wnioskodawcy uwzględniono 30-letni horyzont czasowy, tożsamy z dożywotnim w analizowanym problemie decyzyjnym.

W analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy wynoszący 10 i 20 lat.

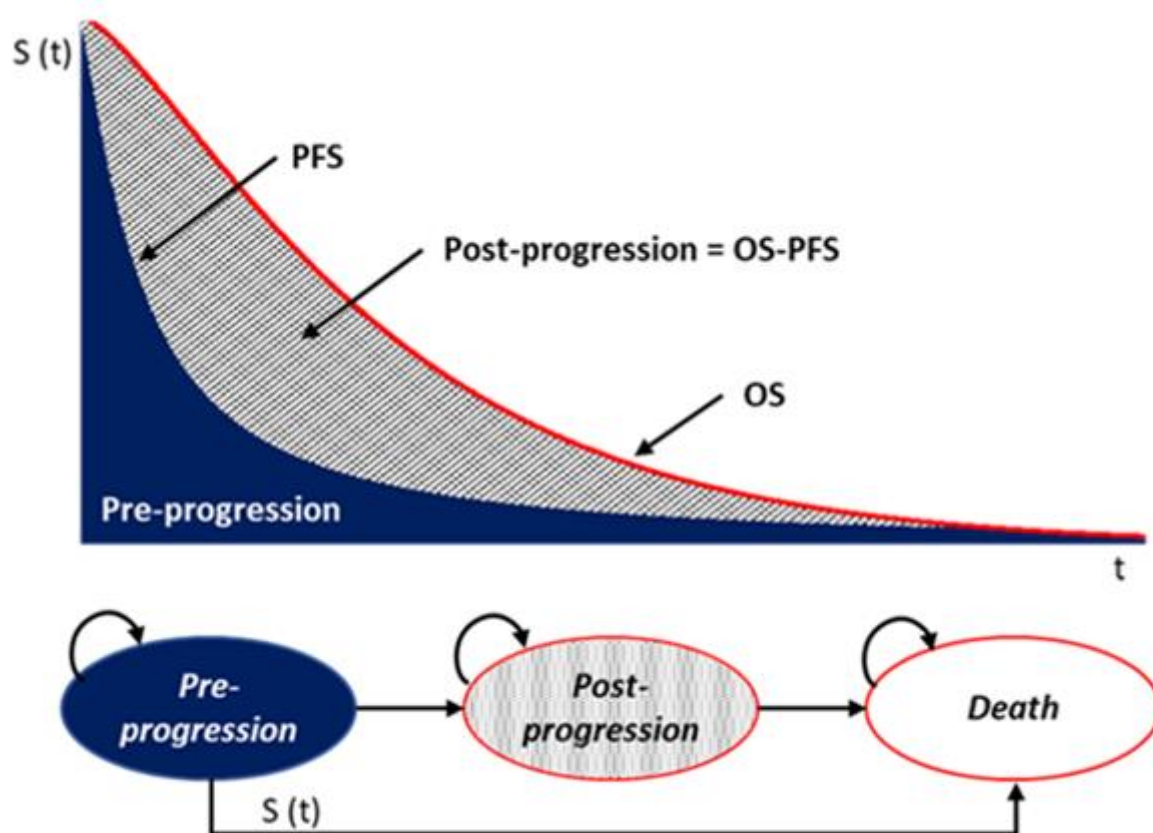
Model analizy

Model wnioskodawcy podzielono na dwie subpopulacje, opisane szczegółowo w APD niniejszej AWA.

W AE wnioskodawcy przeprowadzono symulacje na poziomie indywidualnego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Do wykonania obliczeń wykorzystano globalny model ekonomiczny *Cost-effectiveness model comparing adjuvant Nivolumab or Watch and Wait in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer*, który został dostosowany do warunków polskich.



Rysunek 8. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – leczenie uzupełniające



Rysunek 9. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy dla populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku

Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego - leczenie uzupełniające

Dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego uwzględniono aktualną praktykę kliniczną w Polsce, dane kosztowe, zużycie zasobów, a także użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania CheckMate 577.

W subpopulacji otrzymującej adjuwantową terapię raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego porównywano technologię wnioskowaną – niwolumab w monoterapii z brakiem leczenia uzupełniającego. W trakcie przygotowywania analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania CheckMate 577 nie były dostępne. Model oparto na założeniu o stałym prawdopodobieństwie zgonu po nawrocie choroby (z badania IKNL – rejestru holenderskiego). W analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dla parametru śmiertelności po nawrocie, pochodzące z CheckMate 649 oraz KEYNOTE 590.

Stanem wyjściowym modelowanego pacjenta jest stan przed nawrotem choroby. W następnym cyklu pacjent może trafić do każdego stanu, tzn. pozostać w stanie przeżycia przed nawrotem choroby, przejść do stanu po nawrocie choroby lub przejść do stanu „zgon”. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przed nawrotem do stanu nawrót wyznaczono na podstawie krzywych przeżycia wolnego od choroby z badania CheckMate 577.

Długość cyklu wynosi 1 miesiąc. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

W stanie przeżycia bez nawrotu choroby uwzględnione zostały koszty oraz użyteczności zdrowotne generowane przez pacjenta po przeprowadzonej resekcji. Prawdopodobieństwo nawrotu zostało obliczone na podstawie krzywej DFS (disease free survival) z badania CheckMate 577.

U pacjenta, który przeszedł do stanu nawrót choroby następuje wdrożenie leczenia za pomocą chemioterapii paliatywnej. W tym stanie możliwe jest pozostanie w nawrocie choroby lub przejście do stanu „zgon”. Nie jest możliwy powrót do leczenia przed nawrotem choroby. Prawdopodobieństwo przejścia od nawrotu choroby do zgonu wyznaczono na podstawie wyników z rejestru holenderskiego Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL). Przy oszacowywaniu prawdopodobieństwa uwzględniano stopień zaawansowania choroby, fakt otrzymania terapii neoadjuwantowej i resekcji.

Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie niwolumabem w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji terapii z badania CheckMate 577.

Populacja leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku

Dla populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku wartości dotyczące użyteczności zaciągnięto z badania CheckMate 648.

W owej populacji uwzględniono 3 porównywane interwencje:

- Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną fluorouracyl+cisplatyna (interwencja),
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (interwencja),
- Chemioterapia skojarzona fluorouracyl+cisplatyna (komparator).

Model ma charakter PSM, czyli *partitioned survival model*, posiadający trzy stany zdrowotne –stan przed nawrotem choroby, nawrót choroby oraz zgon.

Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji z badania CheckMate 648. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie interwencjami uwzględnionymi w modelu w kolejnych cyklach oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji leczenia terapii. U pacjenta następuje zmiana leczenia po przejściu do stanu progresji choroby. „Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach drugiej linii oraz (ewentualnie) w liniach następnych.” Przyjęta długość cyklu wynosi 1 tydzień. Zastosowano korektę połowy cyklu.

„Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie porównywanymi schematami w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD), przyjmując założenie, że TTD nie może być większy od PFS, w celu uniknięcia leczenia po progresji choroby, a także uwzględniając ograniczenie stosowania niwolumabu do 24 miesięcy”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – leczenie uzupełniające

Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną oparto na analizie klinicznej w której uwzględniono randomizowane badanie kliniczne III fazy CheckMate 577 (Kelly 2021), w którym to badaniu porównywano efektywność kliniczną niwolumabu z brakiem leczenia podtrzymującego, u pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 4.2 i 4.3 AKL.

Ryzyko przejścia ze stanu przeżycia wolnego od progresji do stanu zgon określono na podstawie ryzyka zgonu tablic przetrwania dla populacji polskiej, przy czym dla pierwszych trzech lat jest ono skorygowane, tak aby

uwzględnić zwiększoną śmiertelność populacji pacjentów z badania CheckMate 577. W analizie wrażliwości testowano warianty: bez powyższej korekty; z korektą bez ograniczenia czasowego. Jako szanse przejścia pacjentów ze stanu wolnego od choroby do stanu nawrotu choroby przyjęto otrzymany wynik na krzywej czasu DFS (disease-free survival). W ramach analizy wrażliwości prawdopodobieństwo to oparto o krzywą TTR.

Przeżycie po nawrocie choroby zostało oszacowane na podstawie danych z holenderskiego rejestru INKL. [REDACTED]

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia III lub IV, raportowane w badaniu CheckMate 577, spośród tych ze zdarzeń, które (ogółem) u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup stosujących leczenie interwencją lub komparatorem.

Szczegółowy opis założeń dotyczących skuteczności klinicznej niwolumabu w populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego w modelu ekonomicznych przedstawiono w rozdziale 4.3. AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty niwolumabu,
- koszty interwencji stosowanych po progresji choroby,
- koszty podania leków,
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty opieki paliatywnej.

Koszt niwolumabu został przyjęty z uwzględnieniem wnioskowanych warunków refundacji, tj. zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Do naliczania kosztów niwolumabu w modelu wykorzystano otrzymaną w badaniu CheckMate 577 krzywą TTD. Przyjęcie krzywej przedstawiającej czas przeżycia wolnego od progresji (DFS), zdaniem wnioskodawcy, mogłoby przeszacować koszty stosowania niwolumabu.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Opdivo zalecana dawka i czas infuzji niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut. W analizie przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 577 (tj. 240 mg co 2 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni). Koszty leczenia wspomagającego są nieróżniące dla obydwu ramion.

Koszty procedur wyceniono w oparciu o następujące zarządzenia:

- Zarządzenie NR 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanu zdrowia dla analizy ekonomicznej oszacowano na podstawie wyników uzyskanych w badaniu CheckMate 577, wyznaczone zgodnie z użyciem polskich wartości EQ-5D (Golicki 2010). Uwzględnione zostały użyteczności dla każdego z przedstawionych w modelu stanów zdrowotnych oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

W analizie wrażliwości rozpatrywano: minimalne i maksymalne wartości użyteczności w oparciu o granice przedziałów ufności oraz użyteczności z literatury. Wnioskodawca zidentyfikował przegląd systematyczny

użyteczności udostępniony przez firmę. Zidentyfikowana publikacja nie zawiera użyteczności, które odpowiadałyby stanom występującym w modelu, dlatego do analizy wrażliwości przyjęto wyniki publikacji odnalezionych w ramach wyszukiwania dla drugiego rozpatrywanego wskazania (leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku). Testowano użyteczności z publikacji Doherty 2018 oraz Liu 2018.

Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

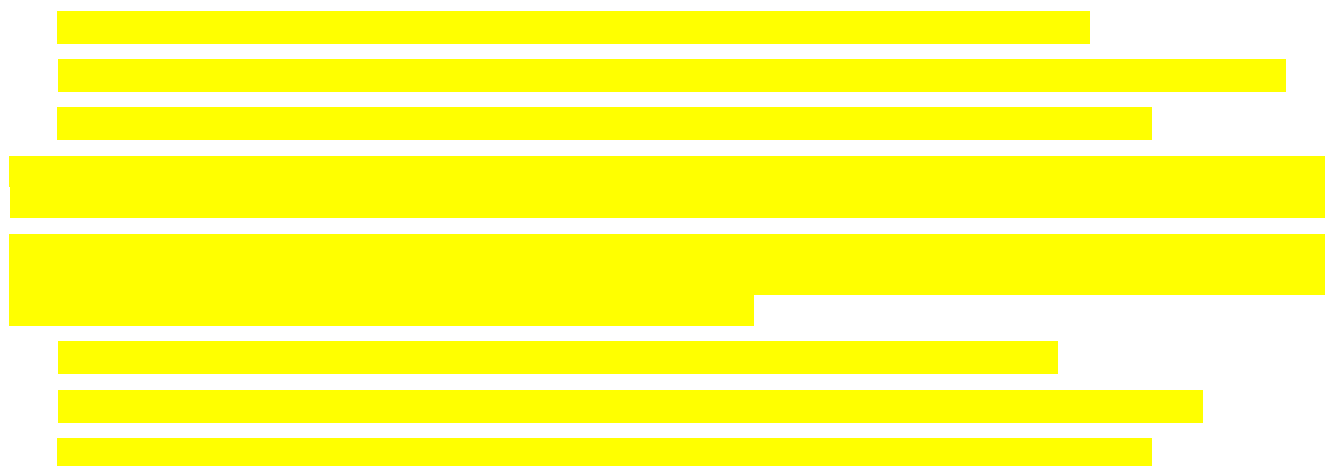
Tabela 38. Zestawienie parametrów przyjętych w analizie podstawowej

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy	30 lat	założenie wnioskodawcy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Użyteczności		
Użyteczności	[REDAKTOWANE]	CheckMate 577 Golicki 2010
	[REDAKTOWANE]	
Dane kliniczne		
Ryzyko nawrotu równe 0	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Śmiertelność przed nawrotem	Śmiertelność kohorty z badania CheckMate 577 (pierwsze 3 lata) + śmiertelność w populacji ogólnej (kolejne lata)	założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu <i>pre-recurrence</i> do stanu <i>post-recurrence</i>	W oparciu o krzywą DFS	CheckMate 577
Śmiertelność po nawrocie	Dane IKNL	IKNL
Rozkład opisujący DFS	[REDAKTOWANE]	założenie wnioskodawcy
Koszty i zużycie zasobów		
Koszty niwolumabu	Krzywa TTD	CheckMate 577
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym	4 140,00 PLN	samodzielne oszacowanie kosztów monitorowania
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 075,00 PLN	średni koszt z grup JGP F07E oraz F07F
Koszty resekcji i radioterapii po nawrocie choroby	Nie uwzględniono	założenie wnioskodawcy

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku**Skuteczność kliniczna**

Analizę ekonomiczną oparto na analizie klinicznej w której uwzględniono randomizowane badanie kliniczne III fazy CheckMate 648 (Doki 2022), w którym to badaniu porównywano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub z ipilimumabem z chemioterapią skojarzoną, u pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 4.2 i 4.3 AKL.

Podczas dopasowywania krzywych przeżycia stwierdzono, iż



W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu, spośród zdarzeń (wszystkich stopni), które wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów na jednym z ramion badania CheckMate 648.

Szczegółowy opis założeń dotyczących skuteczności klinicznej niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub z ipilimumabem z chemioterapią skojarzoną, u pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku w modelu ekonomicznych przedstawiono w rozdziale 4.3. AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty niwolumabu,
- koszty ipilimumabu,
- koszty chemioterapii.
- koszty interwencji stosowanych po progresji choroby (druga linia leczenia),
- koszty podania leków,
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty opieki paliatywnej.

Koszt niwolumabu oraz ipilimumabu został przyjęty z uwzględnieniem wnioskowanych warunków refundacji, tj. zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Koszty leczenia wspomagającego są nieróżniące dla obydwu ramion.

Koszty wchodzących do chemioterapii substancji czynnych cisplatyny oraz fluorouracylu oszacowano na podstawie komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych

stosowanych w programach lekowych i chemioterapii.

Substancje docetaksel, paklitaksel, karboplatyna, oksaliplatyna i metotreksat, podawane po progresji choroby, nie są obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w warunkach polskich w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku. Przyjęto, że podanie tych substancji rozliczane jest w ramach grupy JGP.

Koszty procedur wyceniono w oparciu o następujące zarządzenia:

- Zarządzenie NR 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanu zdrowia dla analizy ekonomicznej oszacowano na podstawie wyników uzyskanych w badaniu CheckMate 648, wyznaczone zgodnie z użyciem polskich wartości EQ-5D (Golicki 2010). Uwzględnione zostały użyteczności dla każdego z przedstawionych w modelu stanów zdrowotnych oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

W analizie wrażliwości rozpatrywano: minimalne i maksymalne wartości użyteczności w oparciu o granice przedziałów ufności oraz użyteczności specyficzne dla poszczególnych terapii. Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny badań oceniających użyteczności stanów zdrowia. Wnioskodawca zamieścił w analizie informację o braku w odnalezionych publikacjach zestawów użyteczności, które odpowiadałyby stanom występującym w modelu.

Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Tabela 39. Zestawienie parametrów przyjętych w analizie podstawowej

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy	30 lat	założenie wnioskodawcy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Użyteczności		
Użyteczności		CheckMate 648 Golicki 2010
Dane kliniczne		
Rozkład opisujący PFS: chemioterapia		rozkłady spełniające kryteria jakości dopasowania

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło
Rozkład opisujący PFS: niwolumab+ipilimumab		
Rozkład opisujący OS: niwolumab+ipilimumab		
Rozkłady opisujące PFS, OS oraz TTD		założenie wnioskodawcy
Koszty i zużycie zasobów		
Koszty leczenia	Krzywa odcinkowa TTD	CheckMate 648
RDI	Niwolumab+chemioterapia: 92% + 88% Niwolumab + ipilimumab: 94% + 97% Chemioterapia: 93%	CheckMate 648
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w projektowanym programie lekowym	4 140,00 PLN (oba schematy)	samodzielne oszacowanie kosztów monitorowania
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 075,00 PLN	średni koszt z grup JGP F07E oraz F07F

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego - leczenie uzupełniające

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej. Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – leczenie uzupełniające.

Parametr	Niwolumab		BSC		NIWO vs BSC	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Koszty leków [PLN]						
Koszt całkowite [PLN]						
Efekt [QALY]						
ICUR [PLN/QALY]						

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu jako terapia adjuwantowa jest

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab vs. BSC wyniósł

Wartość ta znajduje się

progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej. Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – Niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia

Parametr	Niwolumab + chemioterapia		chemioterapia		Niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS

Parametr	Niwolumab + chemioterapia		chemioterapia		Niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej. Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – Niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia

Parametr	Niwolumab + ipilimumab		chemioterapia		Niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Koszty leków [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] (progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego - leczenie uzupełniające:
 - Opdivo opakowanie 100 mg: [redacted]
 - Opdivo opakowanie 40 mg: [redacted]
- populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia:
 - Opdivo opakowanie 100 mg: [redacted];
 - Opdivo opakowanie 40 mg: [redacted]
- populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia:
 - Opdivo opakowanie 100 mg: [redacted]
 - Opdivo opakowanie 40 mg: [redacted],
 - Yervoy opakowanie 200 mg: [redacted],
 - Yervoy opakowanie 50 mg: [redacted];

Przedstawione powyżej wartości cen progowych dla produktów leczniczych Opdivo i Yervoy dla porównania w populacji leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia, zdaniem analityków Agencji,

¹ aktualna wartość progu 175 926 PLN

nie są prawidłowe. Prawidłowe wartości wraz z komentarzem i metodyką zostały przedstawione w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych, tj. leczenia standardowego we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji dla żadnej z obydwu analizowanych subpopulacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w rozdz. 3.7 oraz 4.7 AE wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.

Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego - leczenie uzupełniające

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – niwolumab jako terapia adjuwantowa w populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (scenariusze skrajne)

Scenariusz	Niwolumab		BSC		NIWO vs. BSC			% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej
	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR	
Podst.								
Horyzont czasowy = 10 lat								
Ryzyko nawrotu równe								
Rozkład opisujący DFS:								
Dyskontowanie = 0%								

Populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – porównanie niwolumab+chemioterapia vs. chemioterapia w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (scenariusze skrajne)

Scenariusz	Niwolumab+chemioterapia		chemioterapia		Niwolumab+chemioterapia vs. chemioterapia			% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej
	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR	
Podst.								
Horyzont czasowy = 10 lat								
Rozkłady parametryczne dla OS, PFS, TTD								
Użyteczności: wartości maksymalne								
Dyskontowanie = 0%								

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – porównanie niwolumab+ipilimumab vs. chemioterapia w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (scenariusze skrajne)

Scenariusz	Niwolumab+ipilimumab		chemioterapia		Niwolumab+ipilimumab vs. chemioterapia			% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej
	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR	
Podst.								

Scenariusz	Niwolumab+ipilimumab		chemioterapia		Niwolumab+ipilimumab vs. chemioterapia			% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej
	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR	
Koszty leczenia: krzywe Kaplana-Meiera TTD	■	■	■	■	■	■	■	■
RDI = 100%	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkłady parametryczne dla OS, PFS, TTD	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie = 0%	■	■	■	■	■	■	■	■

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

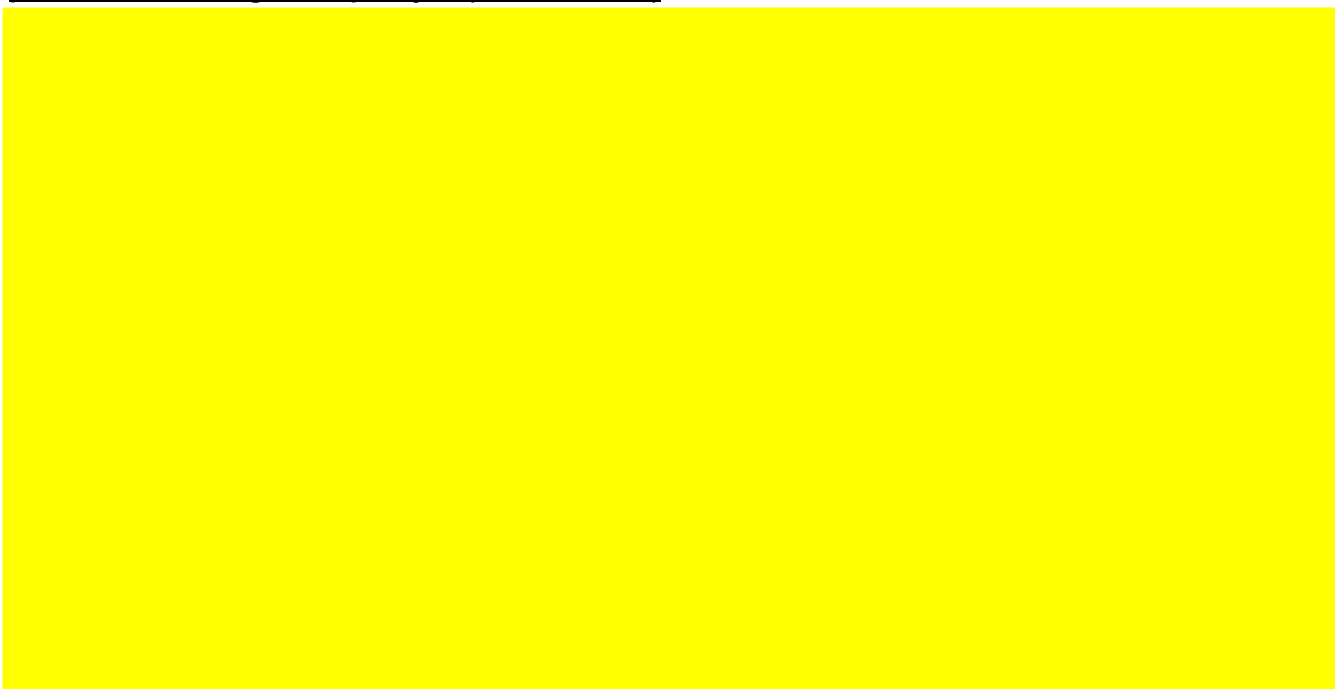
Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w rozdziale 4.3 AE wnioskodawcy.

Populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego - leczenie uzupełniające (wariant z RSS)

Rysunek 10 Probabilistyczna wielokierunkowa analiza wrażliwości - populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (z uwzględnieniem RSS)

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu stosowanej jako terapia adjuwantowa wynosi [redacted]

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (wariant z RSS)

Rysunek 11. Probabilistyczna wielokierunkowa analiza wrażliwości dla populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (z uwzględnieniem RSS)

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii wynosi [redacted] (z uwzględnieniem RSS).

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii wynosi [redacted] (z uwzględnieniem RSS).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46 Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację docelową stanowią dwie subpopulacje: <ul style="list-style-type: none"> populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego; populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencją ocenianą w analizie jest niwolumab w monoterapii jako terapia adjuwantowa lub w skojarzeniu z chemioterapią lub ipilimumabem stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, dodany do terapii. Definicja interwencji ocenianej jest zgodna z zapisami proponowanego programu lekowego dla niwolumabu w leczeniu raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego i leczenia w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz zgodna z wnioskiem refundacyjnym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozważanym komparatorem dla terapii niwolumabem w monoterapii jest BSC, dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub z ipilimumabem – chemioterapia.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Do modelu zaimplementowano 30-letni (dożywni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości badano przyjęcie horyzontu 10-letniego i 20-letniego.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Ograniczenia AE według Wnioskodawcy (rozdz. 3.9.i 4.9 AE Wnioskodawcy)

- „Mediana czasu obserwacji z badania CheckMate 577 wynosi 32,2 miesiąca, zatem jest krótsza niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego. Dlatego konieczna była długoterminowa ekstrapolacja przeżycia wolnego od wznowy choroby. Testowano wiele krzywych parametrycznych, w tym standardowe modele parametryczne, krzywe skleione oraz modele fractional polynomials (...). Długoterminowa obserwacja niwolumabu w leczeniu uzupełniającym nie jest jeszcze dostępna, zatem wielkość wydłużenia przeżycia wolnego od wznowy choroby spowodowanego stosowaniem niwolumabu po wcześniejszej chemioradioterapii i resekcji pozostaje niepewna.
- Przeżycie całkowite jest drugorzędowym punktem końcowym z badania CheckMate 577. W czasie tworzenia modelu globalnego najbardziej aktualne dane dotyczące OS (zamknięcie bazy danych: luty 2021) nie były jeszcze wystarczająco dojrzałe. W związku z powyższym Komitet Monitorowania Danych zalecił, aby nie udostępniać informacji dotyczących OS Wnioskodawcy i dane te pozostały zaślepione (brak możliwości oszacowania różnic pomiędzy interwencją a komparatorem).
- Ze względu na brak danych OS z badania CheckMate 577 model zakłada takie samo przeżycie po nawrocie niezależnie od leczenia. Jest to prawdopodobnie założenie o charakterze konserwatywnym, ponieważ można się spodziewać, że dłuższe utrzymywanie się pacjentów leczonych produktem Opdivo w stanie wolnym od nawrotu jest związane z dłuższym czasem całkowitego przeżycia dla niwolumabu w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego.
- Mediana obserwacji z CheckMate 648 wyniosła 21,9 miesiąca, i była krótsza niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego. Dlatego konieczne było przeprowadzenie długoterminowej ekstrapolacji PFS i OS. Testowano wiele modeli parametrycznych, w tym standardowe modele parametryczne, elastyczne modele skleione (splines) i modele odcinkowe (piecewise).
- Długoterminowe obserwacje dla schematów niwolumab+chemioterapia oraz niwolumab+ipilimumab nie są jeszcze dostępne, a uzyskany w modelu wzrost przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby w stosunku do chemioterapii pozostaje niepewny. Krzywe parametryczne przyjęte w analizie opierają się na krzywych Kaplana-Meiera, w których w końcowym okresie obserwacji liczba pacjentów jest niewielka, co zwiększa niepewność związaną z ekstrapolacją przeżycia do horyzontu dożywniego.
- W badaniu CheckMate 648 pacjenci w ramieniu chemioterapii po wystąpieniu progresji choroby mogli otrzymać immunoterapię (przeciwciała anty-PD-1/PD-L1). Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi skuteczność takiego leczenia w drugiej linii jest wyższa niż skuteczność chemioterapii.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotnie statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE jako komparator w populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego dla terapii niwolumabem w monoterapii uznano brak leczenia (BSC). W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żadne leczenie przyczynowe, które mogło by zostać zastosowane, terapia niwolumabem w tej populacji stanowi terapię adjuwantową.

Dla populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, jako komparator, dla interwencji stanowiącej niwolumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią lub z ipilimumabem, przyjęto stosowanie chemioterapii.

Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy. Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu.

W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń. Modele zastosowane w AE wnioskodawcy zostały skonstruowane prawidłowo.

Analizę ekonomiczną oparto na analizie klinicznej w której uwzględniono randomizowane badanie kliniczne III fazy CheckMate 577 (rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego) oraz badanie CheckMate 648 (pierwsza linia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu korzystano z danych z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W AE wnioskodawcy opisano charakterystykę badania Van Cutsem 2021 mierzącego jakość życia pacjentów stosujących niwolumab po wycięciu raka przełyku lub raka połączenia żołądkowo-jelitowego. Wnioskodawca nie podał powodu nieprzyjęcia wyników owego badania w analizie.

W opisie użyteczności stanów zdrowia dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego wnioskodawca wskazał na odnalezienie publikacji oceniającej użyteczności stanów zdrowia dla populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (Doherty 2018, Liu 2018). W rozumieniu analityków Agencji zachodzi tutaj sprzeczność w treści analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował alternatywne wartości parametrów wejściowych modeli ekonomicznych. Dokładny ich opis przedstawiony został w rozdziałach 3.7 oraz 4.7 AE wnioskodawcy.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Koszty podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka. Uwzględniono finansowanie w ramach aktualnie istniejących grup limitowych – 1144.0, Niwolumab oraz 1124.0, Ipilimumab.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez systematyczne testowanie modelu w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń.

Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

W ramach analizy konwergencji w AE wnioskodawcy w celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach prac nad analizą.

„Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, obejmowała porównanie oszacowanych odsetków pacjentów bez nawrotu choroby z wynikami badań CheckMate 577, Alnaji 2016, Kukar 2015 oraz holenderskiego rejestru IKNL”.

W przypadku analizy ekonomicznej odnoszącej się do populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku „walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.”

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wyniki analizy progowej dla porównania w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia:

- Opdivo opakowanie 100 mg: [redacted]
- Opdivo opakowanie 40 mg: [redacted]
- Yervoy opakowanie 200 mg: [redacted]
- Yervoy opakowanie 50 mg: [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo):

- w leczeniu uzupełniającym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ang. (o)esophageal carcinoma, EC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastroesophageal junction carcinoma, GEJC), z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej,
- w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem.”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu jako terapia adjuwantowa jest [redacted]

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab vs. BSC wyniósł [redacted]


Wartość ta znajduje się [redacted]

[redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia wyniósł [redacted]

[redacted] Wartości te znajdują się [redacted] (progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast dla porównania niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia ICUR wyniósł [redacted]

[redacted] Wartości te znajdują się [redacted] (progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.



Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii wynosi [redacted] (z uwzględnieniem RSS).

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii wynosi [redacted] (z uwzględnieniem RSS).

Do głównych ograniczeń analizy zalicza się krótką medianę obserwacji badania rejestracyjnego CheckMate 577 oraz CheckMate 648 oraz brak wyników dla przeżycia całkowitego w badaniu ze względu na nieudostępnienie tychże wyników przez Komitet Monitorowania Danych, tłumacząc brakiem dojrzałości danych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia finansowania terapii niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo):

- 1) w leczeniu uzupełniającym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej,
- 2) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem.”

Wnioskuje się o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo do obowiązującego obecnie programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)”².

Perspektywa

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

Grupa limitowa

Wnioskowany lek miałyby znajdować się w obecnie istniejącej już grupie limitowej -1144.0.Niwolumab.

Poziom odpłatności

Lek dostępny byłby w ramach programu lekowego- bezpłatnie.

Horyzont

Przeprowadzono analizę wrażliwości w modelu przyjęto trzyletni horyzont czasowy (lata 2024-2026), zakładając, że w związku z wprowadzeniem programu lekowego, odsetek pacjentów otrzymujących niwolumab będzie stopniowo rosnąć.

Scenariusze

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący - przedstawia aktualną praktykę kliniczną i zakłada brak zmian w finansowaniu programu lekowego B.58;
- nowy - zakłada, że wprowadzone zostanie finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego B.58. we wnioskowanych wskazaniach. W scenariuszu tym, zakłada się rozszerzenie refundowanych wskazań o leczenie uzupełniające po wcześniejszej radiochemioterapii neoadjuwantowej i resekcji w stadium zaawansowania II lub III raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz leczenie pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową i analizę wariantów skrajnych. W analizie wrażliwości testowano parametry które miały największy wpływ na wyniki analizy. Do testowanych

² Nazwa programu obowiązująca na dzień złożenia wniosku. Aktualnie to „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10:C15, C16)”

wariantów należały, m.in.: alternatywne założenia dotyczące oszacowania populacji docelowej, długość terapii niwolumabem i dawkowanie leku oraz udziały wnioskowanej technologii.

Wyniki przedstawione zostały w wariantach podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez RSS.

Opdivo jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego:

- 1) B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C 45)”
- 2) B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10:C 64)”
- 3) B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”
- 4) B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)”
- 5) B.100 „Leczenie chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C:81)”
- 6) B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10:C15, C16)”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, którego zapisy stanowią rozszerzenie istniejącego programu B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10 :C15, C16)” .

Punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej stanowiła liczba zachorowań na raka przełyku oraz raka żołądka w latach 1999-2019 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

W analizie założono, że nowe przypadki raka połączenia żołądkowo-przełykowego odpowiadają lokalizacji nowotworu żołądka umiejscowionej we wpuście (około 25% wszystkich przypadków). Zgodnie z wynikami badania ankietowego, przeprowadzonego przez Wnioskodawcę, odsetek pacjentów z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz z rakiem dolnej części przełyku wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C16 (nowotwór złośliwy żołądka) wynosi [REDACTED]

W celu oszacowania danych na lata objęte horyzontem czasowym analizy, wyznaczono dwie linie trendu, których współczynniki kierunkowe obliczono na podstawie danych z lat 1999-2019 oraz 2010-2019. W analizie podstawowej przyjęto prognozę zapadalności na podstawie średniej z dwóch prognoz z danych KRN z lat 1999-2019 oraz 2010-2019. W analizie wrażliwości rozpatrywano osobno prognozy z lat 1999-2019 oraz 2010-2019).

Dalsze parametry służące do wyznaczenia liczebności populacji opierają się na kryteriach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, a ich wartości określono za pomocą badania ankietowego Wnioskodawcy i konsensusu ekspertów na Advisory Board. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Oszacowanie populacji docelowej- leczenie uzupełniające EC lub GEJC. Dane na podstawie badania ankietowego.

Parametr	Pacjenci z rakiem przełyku zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C15	Pacjenci z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego zdiagnozowani w warunkach polskich wg rozpoznania ICD-10 C16
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

Populację docelową stanowią także dorośli pacjenci chorzy na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku u z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem w I linii leczenia.

Także w tym przypadku podstawę oszacowania populacji stanowiły dane KRN za lata 1999-2019 na temat liczby zachorowań na raka przełyku.



Liczebność populacji szacowano w latach 2024-2026.

Dalsze parametry służące do wyznaczenia liczebności populacji opierają się na kryteriach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, a ich wartości określono za pomocą badania ankietowego Wnioskodawcy oraz korekty wprowadzonej przez uczestników spotkania Advisory Board (patrz tabela poniżej).

Tabela 48. Oszacowanie populacji docelowej – parametry (I linia leczenia ESCC)

Parametr	Wyniki badania ankietowego	Konsensus podczas spotkania ekspertów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie podstawowej wykorzystano parametry określone przez konsensus ekspertów podczas Advisory Board. Pozostałe parametry modelu zostały szczegółowo opisane w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

Udziały

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

W horyzoncie czasowym w scenariuszu istniejącym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, tj. brak leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii i resekcji.

Scenariusz nowy zakłada że prowadzone zostanie finansowanie niwolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 49 Udziały w rynku. Leczenie raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Parametr	2024	2025	2026
Scenariusz istniejący			
Niwolumab	0,0%	0,0%	0,0%
Brak leczenia uzupełniającego	100,0%	100,0%	100,0%
Scenariusz nowy			
Niwolumab			
Brak leczenia uzupełniającego			

I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

Scenariusz istniejący

Scenariusz nowy

Zakłada wprowadzenie finansowania niwolumabu we wnioskowanym programie lekowym, w ramach dwóch schematów leczenia:

- Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (fluoropirymidyna oraz pochodna platyny),
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

W kalkulacjach dla drugiego roku przyjęto średnie wartości z roku pierwszego i trzeciego. Wielkość udziałów w roku trzecim wyznacza docelowy odsetek przejścia rynku przez schematy niwolumab+chemioterapia oraz niwolumab+ipilimumab.

Rozpowszechnienie niwolumabu+cisplatyna+fluorouracyl, niwolumabu+ipilimumabu, cisplatyna + fluorouracyl, karboplatyna + fluorouracyl, karboplatyna + fluorouracyl, irynotekan + fluorouracyl, monoterapia (ogółem), triplety (ECF, EOX, DCF), radiochemioterapia paliatywna wyznaczono w scenariuszu nowym w oparciu o dane przedstawione podczas spotkania Advisory Board oszacowane w latach 2024-2026 według danych wyjściowych oszacowanych dla scenariusza istniejącego zakładającego brak refundacji i terapii niwolumabem w ramach programu lekowego.



W scenariuszu nowym udziały w rynku wyznaczone na podstawie danych wyjściowych oszacowanych dla scenariusza istniejącego, zakładającego w latach 2024-2026 brak refundacji terapii niwolumabem w ramach programu lekowego oraz o założenia o wielkości przejęcia rynku przez wnioskowane terapie w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tabela 50. Udziały w rynku. I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

Parametr	2024	2025	2026
Scenariusz istniejący			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

W ramach BIA wnioskodawcy jako koszty bezpośrednie uwzględniono następujące kategorie:

- koszt niwolumabu;
- koszt ipilimumabu;
- koszt chemioterapii;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty zasobów biorąc pod uwagę częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia, zużycie dawki leku i częstotliwość jego podawania oszacowano w oparciu o źródła danych (tj. badanie kliniczne, zapisy wnioskowanego programu lekowego, charakterystyka produktu leczniczego).

Pozostałe parametry modelu zostały szczegółowo opisane w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego niwolumabem

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym- Pacjenci z rakiem przełyku zdiagnozowani wg rozpoznania ICD-10 C15	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym -Pacjenci z rakiem przełyku/GEJC zdiagnozowani wg rozpoznania ICD-10 C16	■	■	■
Wyniki łączne dla scenariusza nowego	■	■	■

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji. Leczenie pierwszą linią płaskonabłonkowego raka przełyku

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym- Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią(cisplatyna+fluorouracyl)	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym- Niwolumab+ipilimumab	■	■	■
Wyniki łączne dla scenariusza nowego	■	■	■

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy: I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanych leków łącznie w tym:	■	■	■	■	■	■
niwolumab	■	■	■	■	■	■
ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Koszt pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanych leków łącznie w tym:	■	■	■	■	■	■
niwolumab	■	■	■	■	■	■
ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Koszt pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
niwolumab	■	■	■	■	■	■
ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Łączne wyniki analizy wpływu na budżet.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanych leków łącznie w tym:	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
niwolumab	■	■	■	■	■	■
ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Koszt pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
niwolumab	■	■	■	■	■	■
ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
niwolumab	■	■	■	■	■	■
ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebności populacji pacjentów została oszacowana na podstawie danych z badania ankietowego, spotkań Advisory Board oraz danych z Krajowego Rejestru Nowotworów
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Na podstawie wytycznych HTA
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komparatorem jest BSC we wskazaniu: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC. Chemioterapia (CHT) jest komparatorem we wskazaniu: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości,

Ograniczenia BIA wskazane przez wnioskodawcę:

- w obliczeniach wielkości populacji, przyjęto najbardziej zbliżone kryteria „powyżej 15 lat” ze względu na ograniczenia raportowania danych przez Krajowy Rejestr Nowotworów.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Oszacowania populacji są zbieżne z opinią eksperta klinicznego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wariantów skrajnych

Warianty skrajne analizy wrażliwości stanowiły kompilację szeregu parametrów o minimalnej bądź maksymalnej wartości, w tym m.in.: prognozy zapadalności została obliczona na podstawie danych z KRN, odsetka chorych z danym rozpoznaniem (GEJC/EC lub ESCC), udziałów niwolumabu, długości leczenia

Szczegółowy opis założeń analizy wrażliwości znajduje się w rozdz. 2.6 analizy wnioskodawcy.

Tabela 57. Łączne wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantów skrajnych.

Scenariusz	koszty inkrementalne bez RSS [PLN]			koszty inkrementalne z RSS [PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Podstawowy						
Minimalny						
Maksymalny						

W minimalnym wariantcie analizy wrażliwości

W maksymalnym wariantcie oszacowań

W minimalnym wariantcie analizy wrażliwości

W maksymalnym wariantcie oszacowań

Analiza jednokierunkowa

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków NFZ i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu w ramach programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16).

Wnioskodawca założył finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające, że wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiednika(ów) w EMA (tj. produkty generyczne) spowoduje wygenerowanie oszczędności w budżecie NFZ (szczegółowe informacje znajdują się w AR AW rozdz.2)

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie oszczędności w wysokości 144,5 mln PLN rocznie. Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie BIA najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Opdivo (niwolumab) wynoszący [redacted] w trzecim roku refundacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Opdivo (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo–przełykowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.02.2023 r., przy zastosowaniu słów kluczowych odnoszących się do analizowanej technologii medycznej.

W wyniku wyszukiwania w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego odnaleziono: 5 rekomendacji pozytywnych, w tym jedną warunkowo pozytywną. W 1 rekomendacji pozytywnej warunkowo (CADTH) wskazano na konieczność obniżenia ceny leku (szczegóły przedstawione w tabeli poniżej).

W pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 negatywną. Negatywna rekomendacja NCPE 2021 wynika z zaproponowanej ceny leku. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CADTH 2022	W terapii adjuwantowej całkowicie wyciętego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ) u pacjentów z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej	<p>Pozytywna warunkowo</p> <p>Zaleca objęcie refundacją niwolumabu w leczeniu adjuwantowym całkowicie resekcyjnym raku przełyku lub żołądka u pacjentów, u których występuje choroba resztkowa po wcześniejszej neoadjuwantowej CRT pod warunkiem m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obniżenia ceny leku • Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet propozycji przedstawionych przez CADTH w analizie Adoption Feasibility.
HAS 2022	Leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z całkowicie wyciętym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej	<p>Pozytywna</p> <p>Pozytywna rekomendacja dla refundacji wyłącznie jako monoterapia w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których występuje choroba resztkowa po uprzedniej neoadjuwantowej chemioradioterapii i całkowitej resekcji chirurgicznej (R0 po operacji) w ciągu 4 do 16 tygodni.</p> <p>Opinia negatywna dla refundacji w innych sytuacjach.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2021	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.	Pozytywna Jeśli pacjent ma całkowicie wycięty rak przełyku lub raka połączenia żołądkowo-przełykowego i miał chorobę resztkową po wcześniejszej neoadjuwantowej chemioradioterapii, a lekarz odpowiedzialny za opiekę uważa, że niwolumab jest właściwym leczeniem, powinien on być dostępny do stosowania, zgodnie z zaleceniami NICE
NCPE 2021	W leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego	W trakcie oceny
SMC 2022	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z całkowicie wyciętym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.	Pozytywna SMC rekomenduje stosowanie niwolumabu w leczeniu adiuwantowym (leczenie stosowane po operacji w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu nowotworu) u osób dorosłych z rakiem przełyku lub rakiem połączenia przełyku z żołądkiem (rak żołądkowo-przełykowy), u których nowotwór został usunięty chirurgicznie (całkowicie wycięty), ale w których nadal pozostały komórki nowotworowe pomimo zastosowania neoadjuwantowej chemo- i radioterapii (chemioterapia i radioterapia podana przed operacją w celu zmniejszenia rozmiaru nowotworu podawanych przed operacją w celu zmniejszenia wielkości guza). Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierzonego Programu Dostępu Pacjenta (Patient Access Scheme, PAS) NHSScotland, zapewniających wyniki efektywności kosztowej, lub cen PAS/cen katalogowych, które są równoważne lub niższe na których oparto decyzję.
GBA 2022	Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych z resztkową chorobą patologiczną po wcześniejszej neoadiuwantowej chemioradioterapii.	Pozytywna rekomenduje zastosowanie monoterapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych z resztkową chorobą patologiczną po wcześniejszej neoadjuwantowej chemioradioterapii.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo (niwolumab) - I linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
GBA 2022	Rak płaskonabłonkowy przełyku, ekspresja PD-L1 ≥ 1 , pierwsza linia, połączenie z ipilimumabem)	Pozytywna Opdivo w połączeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku z ekspresją PD-L1 komórek nowotworowych $\geq 1\%$.
NICE 2023	Niwolumab z fluoropirymidyną i opartą na platynie chemioterapią dla nieleczzonego, nieresekcyjnego zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku	Pozytywna Niwolumab z kombinacją chemioterapii opartej na fluoropirymidynie i platynie jest zalecany jako opcja dla nieleczonych nieresekcyjnych zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku u dorosłych, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 na poziomie 1% lub więcej. Jest zalecany tylko wtedy, gdy: - pembrolizumab plus chemioterapia nie jest to odpowiednia terapia - firma zapewni niwolumab zgodnie z umową handlową. Zalecenie nie ma wpływu na leczenie niwolumabem, które zostało rozpoczęte w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby leczone poza tym zaleceniem mogą kontynuować leczenie bez zmian w stosunku do ustaleń dotyczących finansowania, które obowiązywały je przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. do czasu, gdy wraz z lekarzem NHS uznają, że należy je przerwać.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
GBA 2022	Rak płaskonabłonkowy przełyku, ekspresja PD-L1 ≥ 1 , pierwsza linia, skojarzenie z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie)	<p style="text-align: center;">Pozytywna</p> <p>Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i platynie jest wskazany w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku z ekspresją PDL1 komórek nowotworowych $\geq 1\%$. U tych chorych GBA wskazuje na dodatkową korzyść którzy odnieśliby korzyść stosujący niwolumab w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem.</p>
AWTTC 2022	Leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z HER2-negatywnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub gruczolakorakiem przełyku, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z łącznym wynikiem pozytywnym (CPS) ≥ 5	Wykluczone z powodu oceny NICE
NCPE 2021	Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub gruczolakoraka przełyku	W trakcie oceny
NCPE 2021	Monoterapia w przypadku nieresekcyjnego, zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku	<p style="text-align: center;">Negatywna</p> <p>Terapia niwolumabem nie jest rekomendowana, NCPE zaleca, aby niwolumab nie był brany pod uwagę do refundacji w przedstawionej cenie*.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania leku Opdivo ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Belgia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Bułgaria	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Chorwacja	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Cypr	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Czechy	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Dania	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Estonia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Finlandia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Francja	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Grecja	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Hiszpania	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Holandia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Irlandia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Islandia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Liechtenstein	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Litwa	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Luksemburg	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Łotwa	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Malta	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Niemcy	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Norwegia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Portugalia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Rumunia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Słowacja	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Szwajcaria	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Szwecja	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Węgry	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Włochy	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w [REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 61. Warunki finansowania leku Yervoy ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Belgia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Bułgaria	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Chorwacja	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Cypr	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Czechy	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Dania	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Estonia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Finlandia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Francja	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Grecja	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hiszpania	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Holandia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Irlandia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Islandia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Liechtenstein	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Litwa	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Luksemburg	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Łotwa	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Malta	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Niemcy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Norwegia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Portugalia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Rumunia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Słowacja	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Szwajcaria	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Szwecja	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Węgry	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>
Włochy	<input checked="" type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/>

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Yervoy jest finansowany [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 20.10.2022 r. znak PLR.4500.718.2022.13.WMO; PLR.4500.719.2022.13.WMO (data wpływu do AOTMiT 20.10.2022 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555) w przedmiocie objęcia 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;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 05909990872459.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.01.2023 r., znak OT.4231.67.2022.KP.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.02.2023 r.

Problem zdrowotny

Rak przełyku ICD-10 C15

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku to picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków i niski status społeczno-ekonomiczny. Stany przedrakowe:

- > 8-krotne zwiększenie ryzyka raka płaskonabłonkowego przełyku – oparzenie przełyku substancjami żrącymi, zespół Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa i rak przełyku), zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej);
- achalazja zwiększa ryzyko ~30-krotnie.

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznej wycinków pobranych ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby, w czym pomocna jest EUS (ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku), bronchoskopia (ustalenie obecności naciekania tchawicy lub oskrzeli) i TK lub PET-TK (ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM).

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.

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet i mężczyzn.

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%. Do możliwych powikłań należą: przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką; zapalenie płuc (wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych).

Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10 C16.0)

Połączenie przełykowo-żołądkowe (gastroesophageal junction – GEJ) – nie istnieje ogólnie przyjęte jedno kryterium oceny dokładnej lokalizacji połączenia przełykowo-żołądkowego. W sferze koncepcyjnej jest to miejsce, w którym kończy się przełyk, a zaczyna żołądek.

Raki gruczołowe połączenia przełykowo-żołądkowego to guzy przekraczające GEJ bez względu na to, gdzie znajduje się główna masa i epicentrum guza. Raki gruczołowe posadowione w całości powyżej GEJ traktowane są jako raki przełyku, raki umiejscowione w całości poniżej GEJ są rakami żołądka. Objawy kliniczne to trudności w połykaniu, krwawe wymioty, późna dysfagia i dyspepsja.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę oraz opinią eksperta klinicznego obecnie nie stosuje się leczenia uzupełniającego po resekcji poprzedzonej chemioradioterapią. Dla populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku obecnie refundowane są: cisplatyna, fluorouracyl oraz irynotekan. Substancje czynne kapecytabina, oksaliplatyna, fluorouracyl, epirubicyna oraz cisplatyna są refundowane w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10 C16.0 (nowotwór złośliwy żołądka – wpust).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo (substancja czynna: niwolumab) w następujących wskazaniach terapeutycznych:

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;
- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$, z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na dwóch badaniach randomizowanych CheckMate 577 oraz CheckMate 648, oceniających leczenie niwolumabem, odpowiednio w populacjach opisanych powyżej. W ramach analizy klinicznej wykazano, że:

w populacji dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające):

zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach stwierdzono istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad placebo w czasie przeżycia bez objawów choroby. Różnica median między interwencją, a komparatorem po medianie obserwacji 24,4 miesiąca wyniosła dla raka płaskonabłonkowego 18,7 miesiąca w przypadku raka gruczołowego wyniosła ona 8,3 miesiąca. Dla późniejszego okresu obserwacji (publikacja Moehler 2021) różnica w populacji ogółem nadal była istotna statystycznie, na korzyść niwolumabu – różnica median wyniosła 12 miesięcy. Odsetek pacjentów bez wznowy choroby był wyższy w grupie stosującej niwolumab, w każdym badanym przedziale czasowym. Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących przeżycie bez przerzutów odległych, nawrotach choroby, ekspozycji na badane leczenie oraz zastosowanie kolejnych terapii. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w również przypadku progresji choroby (przewaga niwolumabu nad placebo).

w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku - niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia:

mediana obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite wyniosło 13 miesięcy. Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 46%. Iloraz hazardów w przeżyciu całkowitym wyniósł 0,54 (99,5%: 0,37; 0,80). Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem progresji choroby o 35%. Iloraz hazardów w przeżyciu wolnym od progresji wyniósł 0,65 (98,5%: 0,46; 0,92). Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia

mediana obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite wynosiło 13 miesięcy. Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 36%. Iloraz hazardów w przeżyciu całkowitym wyniósł 0,64 (98,6%: 0,46; 0,90).

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, nie wykazywali się istotnie niższym ryzykiem progresji choroby. Iloraz hazardów w przeżyciu wolnym od progresji wyniósł 1,02 (98,5%: 0,73; 1,43). Wykazano, że w grupie NIWO+IPI czas mediana czasu przeżycia bez progresji choroby jest o 0,4 miesiąca krótsza niż w grupie CHT. Przewagę w stosowaniu niwolumabu stwierdzono również w punktach końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono różnicy w osiągniętej jakości życia pacjentów pomiędzy interwencją a komparatorem.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 577, do badania CheckMate 648 włączono populację Azjatów stanowiącą ok 70% liczebności populacji całkowitej. W dodatku w badaniu CheckMate 577 stwierdzono brak istotnych różnic w skuteczności stosowania niwolumabu jako terapia uzupełniająca w populacji z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego względem placebo. W badaniu 648 część wyników (punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa) przedstawiono dla populacji szerszej niż wnioskowana (PD-L1 $\geq 1\%$).

Analiza bezpieczeństwaPopulacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające):

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (przewaga placebo nad niwolumabem). Poza punktem końcowym opisującym częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdzie nie stwierdzono różnicy pomiędzy interwencją a komparatorem, we wszystkich przedstawionych wariantach zdarzeń niepożądanych stwierdzono przewagę placebo nad niwolumabem, tj. istotnie statystycznie częściej występowały w grupie pacjentów stosujących niwolumab. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku - niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia:

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów stwierdzono istotne statystycznie różnice związane z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpień zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, jak i płynących z wystąpienia u pacjentów zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. W obu przypadkach szansa na rezygnację w grupie interwencyjnej jest około 2 razy większa. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad niwolumabem+chemioterapią). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia

Pomiędzy grupami leczonych pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie związanych z rezygnacją z leczenia, płynącego z wystąpień zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem. Stwierdzono istotność statystyczną porównując rezygnacje przy zdarzeniach niepożądanych o stopniu 3 lub 4 – szansa rezygnacji jest 3 razy wyższa w grupie interwencyjnej niż w grupie komparatora. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów leczonych w badaniu stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad niwolumabem+ipilimumabem) oraz w przerwaniu leczenia z decyzji pacjenta (przewaga niwolumabu+ipilimumabu nad chemioterapią). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo):

- w leczeniu uzupełniającym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (ang. (o)esophageal carcinoma, EC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastroesophageal junction carcinoma, GEJC), z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej,
- w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem³.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu jako terapia adjuwantowa jest

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab vs. BSC wyniósł

Wartość ta znajduje się

progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii niwolumabem+chemioterapią w porównaniu do stosowania chemioterapii jest

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia wyniósł

Wartości te znajdują się

progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Stosowanie terapii niwolumabem+ipilimumabem w porównaniu do stosowania chemioterapii jest

Oszacowany ICUR dla porównania niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia wyniósł

Wartości te znajdują się

(progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji).

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych, tj. leczenia standardowego we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji dla żadnej z obydwu analizowanych subpopulacji.

Dla aktualnie obowiązującego w Polsce progu opłacalności (175 926 PLN/QALY) prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu stosowanej jako terapia adjuwantowa wynosi

W przypadku niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii i niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii

prawdopodobieństwa opłacalności wynoszą odpowiednio (z uwzględnieniem RSS).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- populacja dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego - leczenie uzupełniające:
 - Opdivo opakowanie 100 mg:
 - Opdivo opakowanie 40 mg:
- populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia:
 - Opdivo opakowanie 100 mg:
 - Opdivo opakowanie 40 mg:
- populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs. chemioterapia:
 - Opdivo opakowanie 100 mg:
 - Opdivo opakowanie 40 mg:
 - Yervoy opakowanie 200 mg:
 - Yervoy opakowanie 50 mg:

³ aktualna wartość prog 175 926 PLN

Wpływ na budżet płatnika publicznego**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego odnaleziono: 5 rekomendacji pozytywnych, w tym jedną warunkowo pozytywną. W 1 rekomendacji pozytywnej warunkowo (CADTH) wskazano na konieczność obniżenia ceny leku.

W pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 negatywną. Negatywna rekomendacja NCPE 2021 wynika z zaproponowanej ceny leku. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku.

Uwagi dodatkowe

brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Kelly 2021	Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootsholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125
Van Cutsem 2021	Eric Van Cutsem, Prianka Singh, James M. Cleary, Ronan Joseph Kelly, Markus H. Moehler, Jaroslaw Kuzdzal, Guillermo Mendez, Satoru Motoyama, Elena Elimova, Cecile Grootsholten, Xiaowu Sun, Fiona Taylor, Rachael Lawrance, Brad Padilla, Alejandro Moreno-Koehler, Jenny Zhang, Steven I. Blum, and Jaffer A. Ajani. Checkmate 577: Health-related quality of life (HRQoL) in a randomized, double-blind phase III study of nivolumab (NIVO) versus placebo (PBO) as adjuvant treatment in patients (pts) with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 39:3_suppl, 167-167
Moehler 2022	Moehler, M., et al. (1045). "1381P Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577." <i>Annals of oncology</i> 32: S1045-S1046
Kelly 2021b	Kelly, T., et al. (2021). "Adjuvant nivolumab (NIVO) in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577." <i>Oncology Research and Treatment</i> Vol.44(SUPPL 2): 80-81p
Doki 2022	Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Feb 3;386(5):449-462
Bridgewater 2022	Bridgewater J., Chau I., Gricar J., Blum SI., Taylor F., Lawrance R., Padilla B., Yip C., Wyrwicz L. Health-related quality of life in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with nivolumab plus chemotherapy or nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy: Results from CheckMate 648. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI); January 20-22, 2022; San Francisco, CA
Ogata 2022	Ogata T at all. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy for advanced ESCC: A Japanese subanalysis of CheckMate 648. <i>JSMO Annual Meeting</i> , 18 February 2022
Liu 2021	Liu P., et al. Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis. <i>Frontiers in Oncology</i> (2021)
Whooley 2021	Whooley, J., et al. PD-1 inhibitors in esophageal cancer: a systematic review of the oncological outcomes associated with PD-1 blockade and the evolving therapeutic paradigm. <i>Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus</i> (2021)
Li 2022	Li, Z. C., Sun, Y. T., Lai, M. Y., Zhou, Y. X. and Qiu, M. Z. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2022. 109
Leone 2022	Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. <i>ESMO Open.</i> 2022 Feb;7(1):100380. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100380. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35093742;

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 2.2022 — February 11, 2022.
NICE 2023	NICE (first line OSCC): Nivolumab in combination for untreated advanced unresectable recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [ID2712], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10572
JES 2017	Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. <i>Esophagus.</i> 2018;16(1):25-43

AHS 2021	Alberta Health Service. Esophageal Cancer. Clinical Practice Guideline, June 2021, https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf
ESMO 2019-2022	ESMO guidelines committee. eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations. 2019. https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations
CADTH 2022	CADTH (adjuvant GEJ): https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0253%20Opdivo%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf ; https://www.cadth.ca/nivolumab (
G-Ba 2022a	G-BA (firs line OSCC): https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/832/ ; https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/831/
G-Ba 2022b	G-BA (Opdivo; adjuvant): https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/728
HAS 2022	HAS (Opdivo; adjuvant): https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324307/fr/opdivo-nivolumab-cancer-oesophage-ou-jonction-oeso-gastrique ;
SMC 2022	SMC Opdivo (adjuvant): https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6857/nivolumab-opdivo-final-april-2022-for-website.pdf ;

Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data dostępu: 20.02.2023 r.)
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data dostępu: 20.02.2023 r.)
Alnaji 2016	Alnaji RM DW, Gabriel E, et al. . Pathologic Complete Response Is an Independent Predictor of Improved Survival Following Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Adenocarcinoma. . <i>Gastrointest Surg.</i> 2016;20:1541
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M. et. al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe, <i>Value in Health</i> , vol 13, no 2 (2010), 289-297.
Makrowiecka 2021	Mokrowiecka A., i in.: Rak Przelyku. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3 .
Bray 2020	Bray F., et al.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: <i>CA Cancer J Clin.</i> 2020 Jul;70(4):313

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Opdivo (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo–przełykowego, [redacted], Warszawa, 2022/2023;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Opdivo (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo–przełykowego, [redacted], Warszawa, 2022/2023;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Opdivo (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo–przełykowego, [redacted], Warszawa, 2022/2023;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Opdivo (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo–przełykowego, [redacted], Warszawa, 2022/2023;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Opdivo (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo–przełykowego, [redacted], Warszawa, 2022/2023;
- Załącznik 6. Aneks do analizy dla leku Opdivo (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo–przełykowego zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.67.2022.KP.3.
- Załącznik 7. Zaakceptowany, proponowany zapis programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”