



Rekomendacja nr 22/2023

z dnia 14 marca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)

- w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej
- w leczeniu 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 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, **pod warunkiem**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu 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 ipilimumabem (IPI) w I linii w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, **na zaproponowanych warunkach finansowych.**

Uzasadnienie rekomendacji

Analiza kliniczna opiera się na dwóch badaniach randomizowanych CheckMate 577 oraz CheckMate 648, oceniających leczenie niwolumabem, odpowiednio w populacjach: 1) dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego w leczeniu adjuwantowym; 2) w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku - niwolumab + chemioterapia vs chemioterapia; 3) w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + ipilimumab vs chemioterapia.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że:

- 1) stosowanie niwolumabu (NIWO) w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z rakiem przełyku jest skuteczne w porównaniu z placebo (PLC), w zakresie czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS) HR =0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86) – 11,4 m-ca. Nie stwierdzono istotnej statystycznie (IS) przewagi dla tego punktu końcowego w populacji z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego;
- 2) stosowanie NIWO z CHT w I linii u pacjentów z rakiem przełyku jest skuteczne w porównaniu z CHT, w zakresie wydłużenia mediany przeżycia całkowitego (OS) - OS HR=0,54 (99,5%CI: 0,37; 0,80) – 6,3 m-ca i przeżycia bez progresji choroby (PFS) HR= 0,65 (98,5%: 0,46; 0,92) – 2,5 m-ca;
- 3) stosowanie NIWO z ipilimumabem (IPI) w I linii u pacjentów z rakiem przełyku jest skuteczne w porównaniu z CHT, w zakresie wydłużenia mediany przeżycia całkowitego (OS). HR=0,64 (98,6% CI: 0,46; 0,90) – różnica median 4,6 m-ca. Nie stwierdzono IS przewagi w zakresie PFS.

Nie wykazano istotnej (klinicznie i statystycznie) różnicy pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-3L oraz FACT-E.

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa wszystkie schematy oparte na niwolumabie wiązały się z IS wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencji były: wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie 1) niwolumabu w miejsce BSC [redacted] z kolei stosowanie 2) niwolumabu + CHT oraz 3) niwolumabu + z ipilimumabem w miejsce CHT [redacted]

Ograniczenia związane z brakiem istotnej statystycznie (IS) przewagi dla PFS w populacji z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz brak 100% prawdopodobieństwa uzyskania opłacalności dla każdego z ww. schematów uzasadniają [redacted]

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

Wytyczne kliniczne NCCN i AHS dotyczące raka przełyku i raka połączenia żołądkowo-przełykowego wymieniają niwolumab jako opcję terapeutyczną w leczeniu uzupełniającym. Natomiast do stosowania niwolumabu oraz niwolumabu z ipilimumabem (niższe zalecenie niż NIVO+CHT) w pierwszej linii płaskonabłonkowego raka przełyku odniesiono się w najnowszych wytycznych ESMO.

Dodatkowo, Prezes w ślad za Radą Przejrzystości proponuje dodatkowo wprowadzić zapis w programie lekowym ograniczający stosowanie łączne Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy

(ipilimumab) w zaawansowanej nieoperacyjnej nawrotowej lub z przerzutami postaci płaskonabłonkowego raka przełyku dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.

Przedmiot wniosku

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

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN 05909991220501; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909991220518; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 05909990872459; cena zbytu netto: [REDACTED]

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

[REDACTED]

Problem zdrowotny

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

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

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- w terapii uzupełniającej (adjuwantowej) raka (płaskonabłonkowego lub gruczołowego) przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – brak leczenia (BSC);
- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – fluorouracyl + cisplatyna (FLU+CIS).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2.

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

Oceniane wskazanie obejmuje:

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej;
- 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.

Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T.

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 $\geq 1\%$.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi dotyczącym płaskonabłonkowego raka przełyku oraz raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy włączono dwa badania pierwotne z randomizacją CheckMate 577 oraz CheckMate 648 oceniające skuteczność leczenia niwolumabem (NIVO) odpowiednio u pacjentów dorosłych z rakiem

przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, po wcześniej chemioradioterapii neoadjuwantowej oraz u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (w pierwszej linii leczenia).

Uwzględniono ponadto 4 opracowania wtórne: Whooley 2021, Liu 2021, Leone 2022 oraz Li 2022.

Ocenę wiarygodności badań CheckMate 577 oraz CheckMate 648 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. We wszystkich rozpatrywanych domenach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Jeden przegląd charakteryzuje się umiarkowaną jakością (Li 2022), natomiast pozostałe zostały ocenione jako krytycznie niskiej jakości.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu CheckMate 577 było przeżycie bez objawów choroby (DFS), natomiast w badaniu CheckMate 648 przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji choroby (PFS).

Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono przy wykorzystaniu skali EQ-5D-3L (ang. European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels) oraz za pomocą kwestionariusza FACT-E (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy- Esophageal), specyficznego dla choroby, w tym przypadku dla raka przełyku.

Skuteczność

CheckMate 577

- Uzupełniająca (adjuwantowa) terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – NIVO vs PLC

Stwierdzono istotną statystycznie (IS) przewagę leczenia niwolumabem względem placebo w zakresie czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS):

- różnica median 11,4 miesiąca - w populacji ogólnej (22,4 mies. w grupie NIVO vs 11,0 mies. w grupie PLC), HR = 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86);
- różnica median 18,7 miesiąca - w subpopulacji raka płaskonabłonkowego przełyku (29,7 mies. w grupie NIVO vs 11,0 mies. w grupie PLC), HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,81);
- różnica median 8,3 miesiąca - w subpopulacji raka gruczołowego przełyku (19,4 mies. w grupie NIVO vs 11,1 mies. w grupie PLC), HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,96).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie (IS) przewagi leczenia niwolumabem względem placebo w zakresie czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS) w populacji z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego (22,4 mies. w grupie NIVO vs 20,6 mies. w grupie PLC).

Nie wykazano istotnej (klinicznie i statystycznie) różnicy pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L.

CheckMate 648

- Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – NIVO + chemioterapia (CHT) vs CHT

Stwierdzono IS przewagę leczenia NIVO + CHT względem CHT w zakresie:

- wydłużenia mediany przeżycia całkowitego (OS). Różnica median OS wyniosła 6,3 miesiąca (mediana OS w grupie NIVO+CHT: 15,4 mies. vs 9,1 mies. w grupie CHT), HR=0,54 (99,5%CI: 0,37; 0,80);

- wydłużenia mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS). Różnica median PFS wyniosła 2,5 miesiąca (mediana PFS w grupie NIVO+CHT: 6,9 mies. vs 4,4 mies. w grupie CHT), HR= 0,65 (98,5%: 0,46; 0,92).
- częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Odsetek odpowiedzi w grupie NIVO+CHT: 53%. vs 20% w grupie CHT 53%; OR=4,61 (95%CI: 2,79; 7,62).

Nie wykazano istotnej (klinicznie i statystycznie) różnicy pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-3L oraz FACT-E.

CheckMate 648

- Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – NIVO + ipilimumab (IPI) vs CHT

Stwierdzono IS przewagę leczenia NIVO + IPI względem CHT w zakresie:

- wydłużenia mediany przeżycia całkowitego (OS). Różnica median OS wyniosła 4,6 miesiąca (mediana OS w grupie NIVO+IPI: 13,7 mies. vs 9,1 mies. w grupie CHT), HR=0,64 (98,6% CI: 0,46; 0,90);
- częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Odsetek odpowiedzi w grupie NIVO+IPI: 35%. vs 20% w grupie CHT 53%; OR=2,23 (95% CI: 1,34; 3,72).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie (IS) przewagi leczenia NIVO + IPI względem CHT w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Nie wykazano istotnej (klinicznie i statystycznie) różnicy pomiędzy grupami w zakresie oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L oraz w większości domen kwestionariusza FACT-E (poza jednym punktem końcowym – samopoczucie fizyczne, w którym różnica w średnich zmianach wyniosła 1,89 punktu (95% CI: 0,87; 2,9), wynik IS, ale nieistotny klinicznie).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo

CheckMate 577

- Uzupełniająca (adjuwantowa) terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – NIVO vs PLC

Stwierdzono IS różnice w częstości wystąpień zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na niekorzyść NIVO z wyjątkiem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdzie nie stwierdzono różnicy pomiędzy interwencją a komparatorem.

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

CheckMate 648

- Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – NIVO + chemioterapia (CHT) vs CHT

Pomiędzy grupami stwierdzono IS różnice związane z rezygnacją z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem i zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. W obu przypadkach szansa na rezygnację w grupie interwencyjnej jest około 2 razy większa.

Stwierdzono różnice pomiędzy grupami w przypadku zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad NIVO + CHT).

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

CheckMate 648

- Populacja leczona w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – NIVO + ipilimumab (IPI) vs CHT

Pomiędzy grupami nie stwierdzono IS różnic związanych z rezygnacją z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Stwierdzono IS różnice porównując rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4 – szansa rezygnacji jest 3 razy wyższa w grupie interwencji niż w grupie komparatora.

Stwierdzono różnice pomiędzy grupami w przypadku częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (przewaga chemioterapii nad NIVO+IPI) oraz w przypadku przerwania leczenia z decyzji pacjenta (przewaga NIVO + IPI nad CHT).

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

ChPL Opdivo

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

ChPL Yervoy

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfocytopenia, neutropenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łąknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, duszność, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, hiponatremia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperkalcemia, hipokalcemia.

Ograniczenia

Brak danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 577.

W badaniu CheckMate 577 stwierdzono brak istotnych różnic w skuteczności stosowania niwolumabu (jako terapia uzupełniająca) względem placebo w populacji z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego.

Do badania CheckMate 648 włączono populację azjatycką stanowiącą ok. 70% liczebności populacji całkowitej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

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

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Porównano stosowanie

niwolumabu w monoterapii, w leczeniu uzupełniającym, do braku aktywnego leczenia

niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią (fluoropirymidyna + pochodna platyny) lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii z chemioterapią.

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

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

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

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

[Redacted text block]

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

➤ NIVO+CHT vs CHT

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

[Redacted text block]

➤ NIVO+IPI vs CHT

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

[Redacted text block]

Ograniczenia

Parametry kliniczne uzyskane w badaniu, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza horyzont badania, co wiąże się niepewnością uwzględnionych efektów.

Obliczenia własne Agencji

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.);

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

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

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

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

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

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

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

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

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań dotyczących określenia wielkości populacji docelowej.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Sugeruje się [redacted] celem zwarantowania [redacted] [redacted] obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Uwagi do programu lekowego

Nie wskazano.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz terapii płaskonabłonkowego raka przełyku (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2015; National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2022; European Society for Medical Oncology, ESMO 2016, 2019; Alberta Health Service, AHS 2021; Japan Esophageal Society, JES 2017).

W ramach adjuwantowej terapii raka przełyku lub raka połączenia żołądkowo-przełykowego 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 (NCCN). Niwolumab jest również rekomendowany w wytycznych klinicznych AHS.

We wszystkich odnalezionych przez wnioskodawcę wytycznych nie odniesiono się do niwolumabu (co prawdopodobnie wynika z jego niedawnej rejestracji) w leczeniu pierwszej linii płaskonabłonkowego raka przełyku (FDA – maj 2022 r., EMA –kwiecień 2022 r.).

Wśród pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku, do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy klasyczny schemat chemioterapii, zawierający fluoropirymidynę (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz platynę (okaliplatinę lub cisplatinę).

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 podawanego w skojarzeniu z fluoropirymidyną (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatiną lub oksaliplatiną.

W najnowszej rekomendacji ESMO 2022 zalecany jest niwolumab z chemioterapią w pierwszej linii leczenia u chorych z rakiem przełyku (z PD-L1 z TPS 1%), natomiast leczenie niwolumabem i ipilimumabem może być rozważone (wiąże się z niższym odsetkiem odpowiedzi radiologicznych i wyższym ryzykiem wczesnej progresji i zgonu u pacjentów leczonych bez ChT).

Rekomendacje refundacyjne

W leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego odnaleziono: 5 rekomendacji pozytywnych, w tym jedną warunkowo pozytywną (NICE 2021, SMC 2022, HAS 2022 oraz G-BA 2022, CADTH 2022). W rekomendacji pozytywnej warunkowo (CADTH) wskazano na konieczność uzyskania efektywności kosztowej poprzez redukcję ceny leku.

W pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku odnaleziono 3 rekomendacje (AWTTC 2022, GBA 2021, NCPE 2021), w tym 2 pozytywne i 1 negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku. Negatywna rekomendacja NCPE 2021 wynika natomiast z zaproponowanej ceny leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Opdivo (niwolumab) jest finansowany

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.718.2022.13.WMO; PLR.4500.719.2022.13.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2023 z dnia 6 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2023 z dnia 10 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2023 z dnia 10 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
3. Raport nr OT.4231.60.2021 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)”