



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 22/2023 z dnia 6 marca 2023 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku
i żołądka (ICD-10: C15-C16)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu stosowania Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) do poziomu efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

Rada 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.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena zasadności objęcia refundacją leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku substancjami niwolumab i ipilimumab:

- *leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje leczenie adiuwantowe niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczołowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.*
- *leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym*

nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (I linia leczenia).

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

Dowody naukowe

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.

- w populacji leczonej w pierwszej linii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku – niwolumab + chemioterapia vs. chemioterapia. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z chemioterapią, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 46% oraz istotnie niższym ryzykiem progresji choroby o 35%. 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. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, wykazywali się istotnie niższym ryzykiem zgonu o 36%. Pacjenci stosujący terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, w porównaniu do chemioterapii, nie wykazywali się natomiast istotnie niższym ryzykiem progresji choroby. 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.*

Analiza bezpieczeństwa:

- populacja 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). 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. 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 wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, natomiast stwierdzono 3 razy większą szansę rezygnacji z leczenia w grupie interwencyjnej, przy wystąpieniu zdarzeń niepożądanych o stopniu 3 lub 4. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencyjnej były wysypka, świąd oraz niedoczynność tarczycy.

W wytycznych ESMO 2022 i NCCN 2022 niwolumab jest zalecany (I, A). Wytyczne ESMO 2022 opisują również możliwość zastosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, wskazując jednocześnie na mniejszy odsetek odpowiedzi radiologicznych i zwiększone ryzyko wczesnej progresji choroby i zgonu [I, B].

Problem ekonomiczny

Stosowanie niwolumabu i ipilimumabu we wnioskowanych wskazaniach jest droższe i skuteczniejsze.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją obu wnioskowanych wskazań spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego.

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.

Główne argumenty decyzji

- *udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab).*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr

OT.4231.67.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego B.58 »Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)«”; data ukończenia 22.02.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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