



Opinia nr 133/2020

z dnia 19 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zlecenie dotyczy pacjentki, która wcześniej otrzymała w ramach RDTL dwie zgody na leczenie niwolumabem. W dotychczasowym leczeniu niwolumabem stan pacjentki dobry, bez odchyleń w badaniach laboratoryjnych, bez efektów ubocznych leczenia.

Argumentem, który został wzięty pod uwagę jest historia dotychczasowego leczenia niwolumabem oraz fakt, że na podstawie ocenianego wniosku miałyby być prowadzone leczenie podtrzymujące.

Zawarty we wniosku do zlecenia zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia, co uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatorów.



W ramach analizy skuteczności stosowania niwolumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono RCT CheckMate 057, badanie retrospektywne Weis 2019 oraz badanie retrospektywne Calpe-Armero 2017. Dla grupy przyjmującej NIVO mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) przy minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące wyniosła 12,2 miesiąca (95%CI: 9,7; 15,1) (RCT CheckMate 057). W 24 miesiącu przeżyło 12% pacjentów z grupy NIVO (RCT CheckMate 057). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) wyniosła 84 dni (95%CI: 39; 300) w badaniu Calpe-Armero 2017 i 2,3 miesiąca w RCT CheckMate 057.

Podczas terapii niwolumabem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 70,4% pacjentów (Weis 2019). Nie odnotowano jednak zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem było zmęczenie (38%).

Wytyczne NCCN 2020 wskazują, że w przypadku pacjentów, którzy w drugiej linii leczenia otrzymali immunoterapię (tj. niwolumab lub pembrolizumab lub atezolizumab), terapię podtrzymującą należy kontynuować do progresji choroby. Rekomendacje ESMO 2019 wymieniają niwolumab wśród leków zalecanych do stosowania w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca bez działającego czynnika onkogenego, zarówno w przypadku raka płuca płaskonabłonkowego jak i niepłaskonabłonkowego. Jednocześnie wskazują, że leczenie można przedłużyć, jeśli choroba jest pod kontrolą, a toksyczność jest na akceptowalnym poziomie.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398).

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia:

- Wniosek dotyczy raka gruczołowego płuca prawego z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia i opłucnej;
- Dotychczasowe leczenie: chth pemetreksed + cisplatyna, następnie pemetreksed w monoterapii (łącznie 12 cykli od 06.06.2017), od 09.01.2018 do 29.04.2019 31x niwolumab – terapia w USA, z uzyskaniem całkowitej regresji nowotworu w płucu;
- Pacjentka otrzymała 2 zgody na leczenie niwolumabem w dawce 40 mg w ramach RDTL – wnioskowany koszt terapii niwolumabem w dawce 40 mg nie przekraczał ¼ wartości PKB (przypis analityka: brak uzasadnienia o zwiększeniu dawki);
- W dotychczasowym leczeniu niwolumabem stan pacjentki dobry, bez odchyień w badaniach laboratoryjnych, bez efektów ubocznych leczenia.

Wniosek opiniowany był przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc w dniu 29.07.2020 r. i uzyskał jego akceptację.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczolowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy. Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia w praktyce dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków; drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat. Niedrobnokomórkowe raki płuca występują u około 80-85% chorych na raka płuca. PTOK podaje, że rak gruczolowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka płuca, rozpoznaje się go u 45% chorych na raka płuca.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie ze wskazaniem zawartym we wniosku MZ, tj. rak gruczolowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34), leczenie pacjenta należałoby kontynuować niwolumabem, gdyż zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora.

W związku z powyższym uznano, że brak jest komparatora dla ocenianej technologii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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) produktu leczniczego Opdivo zarejestrowane wskazania obejmują:

- Czerniak: w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.
- Leczenie uzupełniające czerniaka: w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca: wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

- Rak nerkowokomórkowy: w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych, zaś w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
- Klasyczny chłoniak Hodgkina: w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.
- Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi: 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.
- Rak urotelialny: w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie, tj. rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020 r. dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 r. (Dz.U. MZ z 2020 r., poz. 60) produkt leczniczy Opdivo obecnie jest refundowany w 5 programach lekowych, w tym od września 2020 r. w zmienionym programie lekowym B.6 dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Zgodnie z zapisami wspomnianego programu lekowego, leczenie niwolumabem w II linii jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania następujące dowody naukowe:

- RCT CheckMate 057 (publikacja: Borghaei 2015, Horn 2017 i Reck 2018), w którym porównywano terapię niwolumabem (NIVO, n = 292) względem docetakselu (DOC, n = 290) w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc w stopniu zaawansowania IIIB lub IV;
- Weis 2019 – badanie retrospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu (NIVO, n = 81), pembrolizumabu (n = 9, w związku z małą liczebnością próby pacjentów został on wykluczony z analizy) i atezolizumabu (ATEZ, n = 43) u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- Calpe-Armero 2017 – obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe porównujące skuteczność stosowania docetakselu (DOC, n= 19) z niwolumabem (NIVO, n = 14), stosowanych jako druga linia leczenia u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- 2 metaanalizy sieciowe badań RCT: Armoiry 2018 i Crequit 2017.

Informacje dotyczące innych technologii lekowych przedstawiono wyłącznie jako punkt odniesienia dla oceny skali efektu. W szczególności nie są one prezentowane w celu porównania technologii ocenianej z inną technologią.

Skuteczność

RCT CheckMate 057

Dla grupy przyjmującej NIVO mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) przy minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące wyniosła 12,2 miesiąca (95%CI: 9,7; 15,1). W badaniu tym porównywano NIVO z DOC – mediana OS dla DOC dla analogicznego minimalnego okresu obserwacji wyniosła 9,5 miesiąca (95%CI: 8,1; 10,7).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące wyniosła 2,3 miesiąca (95%CI: 2,2; 3,4). W grupie DOC mediana PFS wyniosła 4,3 miesiąca (95%CI: 3,4; 4,9).

W 24 miesiącu przeżyło 12% pacjentów z grupy NIVO. Odniesieniem w badaniu jest grupa DOC, w której w 24 miesiącu przeżył 1% pacjentów.

Weis 2019 – skuteczność praktyczna

Do czasu odcięcia danych w grupie NIVO zmarło 73% pacjentów. Mediana OS wyniosła 8,4 miesiąca (95%CI: 6,3; 11,2). W grupie ATEZ mediana OS wyniosła 6,5 miesiąca.

Mediana PFS w grupie NIVO wyniosła 2,2 miesiąca (95%CI: 1,7; 2,8). W grupie ATEZ wyniosła 2,0 miesiąca (95%CI: 1,8; 2,7).

W grupie NIVO uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie u 14,8% pacjentów. Żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,1 miesiąca w grupie NIVO. Dla ATEZ zaobserwowano medianę czasu trwania odpowiedzi 6,7 miesiąca.

Calpe-Armero 2017

Dla grupy przyjmującej NIVO mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) nie została osiągnięta (tzn. kalkulacja nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na to, że na koniec okresu obserwacji więcej niż 50% pacjentów w tej grupie pozostawało żywych). Mediana OS w grupie pacjentów przyjmujących DOC wyniosła 129 dni [95%CI: 106; 300].

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) wyniosła 84 dni [95%CI: 39; 300] w grupie pacjentów leczonych NIVO. W grupie DOC mediana PFS wyniosła 61 dni [95%CI: 48; 76].

Bezpieczeństwo

RCT CheckMate 057

Minimalny okres obserwacji wyniósł 13,2 miesiąca. Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) wystąpiły łącznie u 98% pacjentów w ramieniu NIVO, z czego łącznie 3. i 4. stopnia u 46% pacjentów. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (32%, stopnia 3-4: 3%), zmniejszony apetyt (29%), kaszel (26%), zaparcia (23%), duszność (23% ogółem, stopnia 3-4: 5%), nudności (22%) i astenia (21%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ramieniu NIVO wystąpiły u 69% pacjentów (stopnia 3-4: 10%). Najczęściej obserwowano: zmęczenie (16%, 3-4 stopnia: 1%), nudności (12%), zmniejszony apetyt (10%) i astenia (10%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5% pacjentów w ramieniu NIVO (3-4 stopnie: 4%).

Po 24 miesiącach obserwacji odsetek zgonów związanych z leczeniem w ramieniu NIVO był mniejszy niż 1%. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 71% pacjentów w ramieniu NIVO.

Weis 2019

Podczas immunoterapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 70,4% pacjentów w grupie NIVO oraz u 65,1% pacjentów w grupie ATEZ. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, jednak 19,8% pacjentów w grupie NIVO oraz 14,0% pacjentów w grupie ATEZ doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do dyskontynuacji leczenia.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:

- zmęczenie (w grupie przyjmującej NIVO – 38,3%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 37,2%),
- wysypka (w grupie przyjmującej NIVO – 11,1%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 9,3%),
- biegunka (w grupie przyjmującej NIVO – 9,9%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 7,0%),
- nudności (w grupie przyjmującej NIVO – 8,6%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 7,0%),
- utrata masy ciała (w grupie przyjmującej NIVO – 4,9%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 9,3%),
- ból stawów (w grupie przyjmującej NIVO – 14,8%, a w grupie przyjmującej ATEZ – 4,6%).

Częstość występowania bólu stawów była wyższa w grupie NIVO niż w grupie ATEZ, jednak nie osiągnęła istotności statystycznej.

Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym obserwowanym w badaniu było zapalenie płuc (5,6%), zapalenie tarczycy (4%) oraz zapalenie wątroby (4%).

Calpe-Armero 2017

W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania przedmiotowej interwencji we wnioskowanej populacji.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Brak badań z rakiem gruczołowym płuca w stopniu zaawansowania T4N2M1.

Badanie CheckMate 057 nie było zaślepienie, co stwarza wysokie ryzyko wypaczenia (zwłaszcza w przypadku oceny innych punktów końcowych niż przeżycie). Ponadto, w ramieniu niwolumabu 24% pacjentów w rzeczywistości kontynuowało leczenie po wstępnym stwierdzeniu progresji. Mogło to mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.

W 2 metaanalizach główne ograniczenia to: pośredni charakter porównań (ramię referencyjne stanowił docetaxel) oraz fakt, że włączono tylko jedno badanie z niwolumabem stosowanym w raku niepłaskonabłonkowym, tj. badanie CheckMate 057.

W badaniu Weis 2019: 60,5% pacjentów w grupie NIVO oraz 67,4% pacjentów w grupie ATEZ miało raka niepłaskonabłonkowego, 32,1% pacjentów w grupie NIVO oraz 29,7% pacjentów w grupie ATEZ miało raka płaskonabłonkowego (pozostali pacjenci mieli raka o innym lub nieznanym typie histologicznym). W badaniu Calpe-Armero 2017: 79% pacjentów zarówno w grupie NIVO, jak i w grupie DOC miało raka niepłaskonabłonkowego, natomiast pozostali pacjenci w tym badaniu (po 21% pacjentów w każdej z grup) mieli raka płaskonabłonkowego.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Zawarty w zleceniu MZ zapis we wskazaniu „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora, a tym samym uznano, że brak jest komparatora dla ocenianej technologii.

Koszt 3 miesięcy terapii niwolumabem oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. wynosi 93 916,20 PLN brutto. Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii niwolumabem wynosi [REDAKTOWANE] i jest [REDAKTOWANE] wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS) lub ze względu na niepewności dotyczące dawkowania niwolumabu, gdyż jest ono uzależnione od masy ciała pacjenta.

Oceniany produkt leczniczy Opdivo nie posiada leków biopodobnych/generycznych, które dopuszczono do obrotu centralnego/narodowego w innym lub tym samym wskazaniu niż oceniane.

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

W oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) można założyć, że populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w II linii może wynieść ok. [REDAKTOWANE]

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDAKTOWANE] przez 3 miesiące terapii wyniesie [REDAKTOWANE] wg kosztu zawartego we wniosku dołączonym do zlecenia MZ lub [REDAKTOWANE] wg Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku prac analitycznych w celu wskazania alternatywy dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- PTOK 2019 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)
- ESMO 2020 – European Society for Medical Oncology (Europa)
- NCCN 2020 – National Comprehensive Cancer Network (USA)

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2020 w drugiej linii leczenia raka gruczołowego płuca (w stanie sprawności pacjenta 0-2) wytyczne wskazują jako rekomendowane interwencje: niwolumab (kategoria 1, tj. jednogłówny konsensus zalecający interwencję, w oparciu o wysokiej jakości dowody), pembrolizumab (kategoria 1), atezolizumab (kategoria 1), jeśli wcześniej nie zastosowano to: docetaksel lub pemetreksed lub gemcytabina lub ramucirumab + docetaksel. Dodatkowo w wytycznych zawarto informację, że w przypadku pacjentów, którzy w drugiej linii leczenia otrzymali immunoterapię (tj. nivolumab lub pembrolizumab lub atezolizumab), terapię podtrzymującą należy kontynuować do progresji choroby (kategoria 2A, tj. jednogłówny konsensus ekspertów zalecający interwencję, w oparciu o dowody niższej jakości niż kategoria 1).

Rekomendacje ESMO 2019 wymieniają niwolumab wśród leków zalecanych do stosowania w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca bez działającego czynnika onkogennego, zarówno w przypadku raka płuca płaskonabłonkowego jak i niepłaskonabłonkowego. Jednocześnie wskazują, że leczenie można przedłużyć, jeśli choroba jest pod kontrolą, a toksyczność jest na akceptowalnym poziomie (poziom dowodów II B).

W rekomendacji PTOK 2019 nie odniesiono się do leczenia podtrzymującego, jednak oceniana technologia znajduje się wśród leków możliwych do stosowania w drugiej linii leczenia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2612.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398), w oparciu o Opinię Rady Przejrzystości nr 275/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) oraz przy wykorzystaniu opracowania nr OT.422.121.2020 pn. „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34)” data ukończenia 14.10.2020 r.