



**Rada Przejrzystości**  
działająca przy  
**Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

BP.401.6.2022.LAn

**Protokół nr 6/2022**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 7 lutego 2022 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:05.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 14 osób):

1. Anna Gręziak
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Marcin Lipowski
5. Adam Maciejczyk
6. Mirosław Markowski
7. Tomasz Młynarski
8. Michał Myśliwiec
9. Rafał Niżankowski
10. Tomasz Pasierski
11. Jakub Pawlikowski
12. Tomasz Romańczyk
13. Rafał Suwiński
14. Janusz Szyndler
15. Anetta Undas
16. Monika Urbaniak

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Piotr Szymański
2. Barbara Jaworska-Łuczak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego: B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1).



3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia.
5. Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej kabozantynib stosowanej w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii.
6. Ocena technologii lekowych pod kątem ich innowacyjności.
7. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Tomasz Romańczyk zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt. 2., 3. i 4., Anetta Undas w zakresie pkt. 5., a Rafał Suwiński w zakresie pkt. 3., 4. i 5. proponowanego porządku obrad, w związku z czym podczas głosowania nad ww. punktami ich głosy liczone będą jako wstrzymujące. Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie przyjęła proponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował dane o leku Imbruvica (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia białaczki limfocytowej.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta z dziedziny medycyny, dopuszczonego do wzięcia udziału w posiedzeniu, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, uczestniczyli: Tomasz Pasiński, Rafał Niżankowski, Mirosław Markowski, Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler, Rafał Suwiński, Adam Maciejczyk i Michał Myśliwiec.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 15 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (16 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji przedstawił prezentację dot. leku Opdivo (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia raka płaskonabłonkowego przełyku.

Głos we wstępnej dyskusji Rady zabrali: Jakub Pawlikowski, Tomasz Romańczyk, Tomasz Pasiński i Rafał Suwiński, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski. W dalszej dyskusji Rady uczestniczyli: Anetta Undas, Mirosław Markowski, Adam Maciejczyk i Jakub Pawlikowski.

Po doprecyzowaniu treści uchwały, w czym udział wzięli: Rafał Niżankowski, Jakub Pawlikowski, Mirosław Markowski, Anetta Undas i Janusz Szyndler, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 13 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” i 2 głosach wstrzymujących, z uwagi na konflikt interesów (16 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Posiedzenie opuścił Maciej Karaszewski.

**Ad 4.** Analityk Agencji omówił szczegóły wniosku dot. leku Opdivo (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia raka nerki. Głos zabrali: Rafał Niżankowski, Anetta Undas, Rafał Suwiński i Janusz Szyndler, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji Rady, w wyniku której doprecyzowano treść uchwały, uczestniczyli: Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Tomasz Młynarski, Rafał Niżankowski, Mirosław Markowski i Tomasz Pasiński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 12 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” i 2 głosach wstrzymujących, z uwagi na konflikt interesów (15 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko. Po zakończeniu pkt 5., za propozycją Michała Myśliwca, Rada podjęła uchwałę o konieczności reasumpcji głosowania nad treścią przedmiotowego stanowiska.

**Ad 5.** Analitik Agencji zaprezentował informacje o substancji czynnej kabozantynib stosowanej w zakresie wskazań pozarejestacyjnych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC), a propozycję opinii Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji Rady uczestniczyli: Mirosław Markowski, Adam Maciejczyk, Rafał Suwiński, Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler,

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 14 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (15 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 4. cd.** Prowadzący zarządził reasumpcję głosowania, w związku z koniecznością modyfikacji treści stanowiska Rady.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 12 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” i 2 głosach wstrzymujących, z uwagi na konflikt interesów (15 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

**Ad 6.** Rada wysłuchała wstępnej informacji dot. technologii lekowych ocenianych pod kątem innowacyjności. W ramach dyskusji Rady głos zabrali: Janusz Szyndler, Tomasz Romańczyk, Rafał Niżankowski, Mirosław Markowski, Tomasz Pasierski, Anna Gręziak, Marcin Lipowski, Anetta Undas, Monika Urbaniak, Adam Maciejczyk, Michał Myśliwiec, Dorota Kilańska, Rafał Suwiński.

W trakcie dyskusji, posiedzenie opuściła Anetta Undas.

**Ad 7.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 16:26.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 12/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku

w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137,*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011,*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028;*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod następującymi warunkami:

- *obniżenia CZN produktu leczniczego w postaci tabletek co najmniej do poziomu [redacted] z uwzględnieniem zawartości substancji czynnej w opakowaniu, [redacted]*
- *zabezpieczenia budżetu płatnika.*

Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (chronic lymphocytic leukemia (CLL)) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (non Hodgkin lymphomas/NHL), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku*



kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy.

Współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 / 100 tys. na rok. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi około 1367 przypadków.

Przebieg naturalny PBL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją PBL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Aktualnie ibrutynib jest refundowany w ramach programu lekowego B 92 tj. we wskazaniu odpornej i nawrotowej białaczki limfocytowej. Rozpatrywany wniosek dotyczy zastosowania ibrutynibu w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej [REDACTED]

[REDACTED]. Refundacja miałaby dotyczyć także innych postaci ibrutynibu niż dotychczas refundowane w programie B.92 (kapsułki 140 mg), tj. 30 tabl. tabletki powlekane 140 mg, 30 tabl. tabletki powlekane 280 mg, 30 tabl. tabletki powlekane 420 mg. Należy wskazać, że w I linii leczenia PBL objęto refundacją schemat wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) i schemat ten stanowi główny komparator do wnioskowanej technologii.

#### Dowody naukowe

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynib (IBR) vs chlorambucyl + obinutuzumab (CHB+OBI) i IBR vs chlorambucyl + rytuksymab (CHB+R). Porównanie bezpośrednie (badanie Alliance) nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy przeżycia całkowitego po 2 latach pomiędzy grupami IBR a BR (bendamustyna + rytuksymab).

W okresie obserwacji o medianie 5 lat (Burger 2020) mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu IBR. 5-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 83%. U pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność mutacji TP53, del11q i/lub niezmutowanego genu IgHV) 5-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 84% w grupie IBR.

Mediany OS nie zostały również osiągnięte w grupach CHB+OBI oraz CHB+R w okresie obserwacji o medianach odpowiednio 62,5 oraz 42,4 miesiąca.

W okresie obserwacji o medianie 38 miesięcy wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR w porównaniu do grupy

*bendamustin z rutyksymab (BR), zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70 (około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie BR wyniosła 43 miesiące.*

*Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez progresji dla porównania IBR vs CHB+OBI. Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR niż w grupie CHB+R.*

*W okresie obserwacji o medianie 5 lat (Burger 2020) mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu IBR. 5-letnie przeżycie bez progresji choroby w grupie IBR oszacowano na 70%. Mediany PFS w grupach CHB+OBI oraz CHB+R (CLL-11) wyniosły odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca).*

*W badaniu Alliance wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR niż w grupie BR. Jednocześnie szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR niż w grupie BR. Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi ogólnej i odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.*

*Dla porównania IBR vs CHB+R porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi ogólnej i odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie IBR niż w grupie komparatora. Odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) w grupie IBR niż w grupie BR. Różnice w ryzyku zgonu w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia nie były istotne statystycznie. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy grupą IBR a grupami CHB+OBI i CHB+R.*

*Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+OBI, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii  $\geq 3$  stopnia i trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.*

*W ramach analizy klinicznej badania Fischer 2019 porównano skuteczność wenetoklaksu + obinutuzumabem WEN+OBI vs CHB+OBI. Z zestawienia wynika, że wykazano istotną statystycznie wyższość WEN+OBI nad CHB+OBI w zakresie PFS, podczas gdy nie wykazano wyższości IBR nad CHB+OBI ani w zakresie OS ani PFS.*

### **Wytyczne kliniczne**


Monoterapia ibrutynibem rekomendowana jest przez polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, amerykańskie NCCN 2021, brytyjskie NICE 2021 oraz europejskie ESMO 2020 wytyczne kliniczne w ramach I linii leczenia PBL, z mutacją TP53 / delecją 17p. Jedynie w wytycznych NICE 2021 zawężono rekomendacje ibrutynibu do pacjentów z del17p / mutTP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia immunochemioterapią. W większości odnalezionych wytycznych nie wskazywano dla pacjentów bez mutTP53 / del17p i z niezmutowanym genem IGHV odmiennego leczenia I linii.

### **Rekomendacje refundacyjne**

4 rekomendacje pozytywne (francuska HAS w 2020 r., australijska PBAC w 2019 r., holenderska ZIN w 2020 r. oraz szkocka SMC w 2016 r.), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (brytyjska NICE z 2017 r. i kanadyjska CADTH z 2016 r.) oraz 2 negatywne (niemiecki IQWiG z 2016 r. i irlandzki NCPE z 2015 r.).

### Problem ekonomiczny

Stosowanie produktu leczniczego ibrutynib



### Główne argumenty decyzji

1. Brak udowodnionej zdecydowanej przewagi nad refundowanymi komparatorami.

2. Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED].
3. Wyniki badań sugerują [REDACTED].
4. Wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie ibrutynibu w I linii leczenia.
5. [REDACTED].

#### **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 2021 r., poz. 523), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.59.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)«”. Data ukończenia: 26 stycznia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.



## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku

w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”

*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 „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0, Niwolumab) 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.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyścielają przełyk. W Polsce rejestruje się rocznie około 1450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok), a śmiertelność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 1638 (tj. 1 292 zgonów wśród mężczyzn i 346 zgonów wśród kobiet). 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%.*

*Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją niwolumabu w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”. Wnioskowana technologia miałaby być stosowana jako II linia leczenia*



pacjentów,

Lek został zarejestrowany

w ocenianym wskazaniu 14 grudnia 2020 roku.

### Dowody naukowe

Porównanie bezpośrednio niwolumabu (NIWO) względem chemioterapii (CHT) opartej na taksanach (docetaksel lub paklitaksel) wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii m.in. w zakresie: OS i jakości życia. Badanie RCT (ATTRACTION-3) przeprowadzone na populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię, wykazało (zarówno w krótszym - 17,6 mies., jak i dłuższym - 36,04 mies. okresie obserwacji) istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w grupie NIWO w porównaniu z grupą CHT, a także w porównaniu z DTC i z PCT. W ocenie jakości życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L stwierdzono ogólną znaczącą, istotną statystycznie, poprawę jakości życia w trakcie leczenia pacjentów, którym podawano NIWO w porównaniu z tymi, którym podano CHT. Natomiast zarówno w krótszym (17,6 mies.) i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji w grupie NIWO u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów niż w grupie kontrolnej stwierdzono progresję choroby (odpowiednio: 55% vs 32%, NNH=5 i 54% vs 32%, NNH=5).

Profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony do komparatorów. W grupie NIWO stwierdzono 11 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej zareportowano 9 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (4% pacjentów). Ogółem AEs stopnia 1. lub 2. wystąpiły u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów stosujących NIWO niż CHT, natomiast istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIWO w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT raportowano AEs stopnia 3. (NNT=4) oraz AEs stopnia 4. W grupie stosującej NIWO istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie CHT dochodziło do utraty pacjentów z badania (NNT=17).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak przeprowadzenia porównania NIWO z irynotekaniem, który jest jedyną substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, brak zaślepienia badania ATTRACTION-3 oraz fakt, iż publikowane wyniki długookresowe ww. badania dostępne są tylko w postaci posteru konferencyjnego, a poza tym, w badaniu ATTRACTION-3, 96% pacjentów zarówno w grupie NIWO oraz CHT stanowili Azjaci, w związku z czym populacja włączona do badania może nie odzwierciedlać populacji polskiej.

Wytyczne kliniczne rekomendują niwolumab w drugiej linii leczenia u pacjentów z rakiem przełyku (ASCO 2021), jako leczenie preferowane kategorii 1 (NCCN 2021), u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1 i z chorobą resztkową (ASCO 2021). Jest także wymieniany w wytycznych kanadyjskich (AHS 2021).

### Problem ekonomiczny

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2021, SMC 2021) oraz 2 negatywne (HAS 2021, NCPE 2021). W rekomendacjach pozytywnych uznano, że stosowanie niwolumabu w ocenianym wskazaniu poprawia przeżycie całkowite w porównaniu z chemioterapią taksanami (SMC) oraz spełnia kryteria NICE, dotyczące oceny leczenia końca życia (NICE). W rekomendacjach negatywnych wskazano na niepewność przedstawionych korzyści klinicznych (ograniczenia badania ATTRACTION III) (SMC) oraz nieakceptowalne koszty (NCPE).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA, w tym w 4 krajach refundowany jest we wnioskowanym wskazaniu (na 31 wskazanych). We wszystkich tych krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

### Główne argumenty decyzji

Za refundacją niwolumabu 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.

### **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 2021 r., poz. 523), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.60.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)«”. Data ukończenia: 27 stycznia 2022 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**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.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 16/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną kabozantynib w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne rozszerzenie wskazania dla kabozantynibu (stosowanego w II linii) o możliwość jego stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii, w ramach programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” - wskazanie off-label.*

#### Uzasadnienie

##### Rekomendacje kliniczne

- *Kabozantynib – II linia leczenia po nieskuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych (poza sorafenibem w raku miejscowo zaawansowany) lub immunoterapii w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym.*

*W poszczególnych wytycznych zaleca się stosowanie kabozantynibu w II linii leczenia: AHS 2021, ASCO 2020 – po sorafenibie lub lenwatynibie (po lenwatynibie off-label); EASL 2021, ESMO 2021 – off-label po atezolizumabie i bewacyzumabie; GESA 2020, NCCN 2021 – po sorafenibie.*

*Wytyczne japońskie JSH 2021 zalecają natomiast stosowanie kabozantynibu w III linii leczenia po sorafenibie lub lenwatynibie. Polskie rekomendacje nie uwzględniają stosowania kabozantynibu, gdyż zostały opublikowane przed jego dopuszczeniem do obrotu we wskazaniu obejmującym nowotwór wątrobowokomórkowy.*

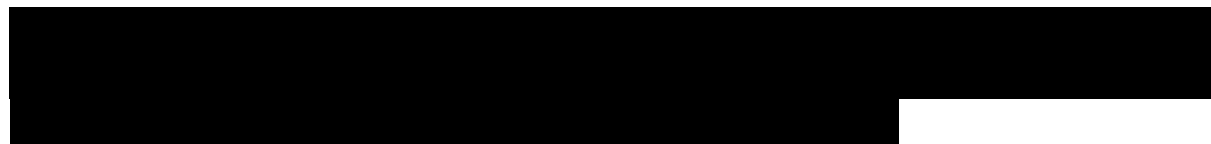
##### Wytyczne refundacyjne

*Odnaleziono 1 rekomendację agencji CADTH 2020, która wydała warunkowo pozytywną rekomendację dla finansowania kabozantynibu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym w II linii leczenia*



*po progresji w czasie leczenia sorafenibem lub lenwatynibem, pod warunkiem, że efektywność kosztowa będzie na akceptowalnym poziomie.*

Liczebność populacji i wpływ na budżet



**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.2.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)« oraz Kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii w ramach programu lekowego: B.5 »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)«”. Data ukończenia: 27 stycznia 2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Bayer AG, Ipsen Pharma, Roche Polska Sp. z o.o., Sandoz GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bayer AG, Ipsen Pharma, Roche Polska Sp. z o.o., Sandoz GmbH. 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bayer AG, Ipsen Pharma, Roche Polska Sp. z o.o., Sandoz GmbH.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 14/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku

w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia

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 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zwraca uwagę na potrzebę

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

Rak nerki, czyli nerkowokomórkowy (RCC), jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy. W 2019 roku liczba nowozdiagnozowanych przypadków RCC wyniosła 5 214 (3 214 wśród mężczyzn oraz 2 000 wśród kobiet) – stanowił on siódmy co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a dziewiąty u kobiet.

Lek Opdivo jest zarejestrowany m.in. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Zgodnie z aktualnym obwieszeniem refundacyjnym monoterapia niwolumabem jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10 w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po uprzednim niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) jako jedyne leczenie lub jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną. Obecna ocena dotyczy stosowania tego leku w III linii leczenia dorosłych



pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym

Możliwe ścieżki leczenia w przypadku objęcia refundacją niwolumabu w populacji docelowej obejmują zastosowanie sunitynibu w lub pazopanibu w ramach I linii oraz aksytynibu lub kabozantynibu w ramach II linii.

Terapia niwolumabem w ramach III linii leczenia raka nerki była w 2019 r. przedmiotem oceny Agencji w odniesieniu do ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniach: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu, III lub kolejna linia terapii; rak nerki w ramach III linii leczenia. W obu przypadkach Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniowali zasadność finansowania leku Opdivo. Obecnie jednak lek ten nie może być finansowany w trybie RDTL w ocenianym wskazaniu.

Przyjęto, że komparatorem dla niwolumabu jest najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

#### Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących niwolumab z BSC. Badanie RCT CheckMate 025 porównuje niwolumab z ewerolimusem, odnaleziono także badanie RECORD-1 porównujące ewerolimus z BSC. W związku z tym przeprowadzono porównanie pośrednie niwolumabu z BSC metodą Büchera.

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 025 stosowanie niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]) oraz poprawiło jakość życia pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami raportowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. Niwolumab charakteryzował się korzystniejszym od ewerolimusu profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią oraz niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem.

Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia wynikające z tego, że badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana. Pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii antyangiogennych stanowili bowiem mniejszość (28%) populacji badanej, natomiast pozostała część populacji była po I linii leczenia.

W ramach porównania pośredniego NIV vs. BSC OS dla dłuższego okresu obserwacji w variancie z uwzględnieniem cross-over wynosił: HR = 0,44 [95%CI: 0,16; 1,21], a dla wariantu bez uwzględnienia cross-over: HR = 0,63 [95%CI: 0,46; 0,88]. W drugim przypadku wynik był istotny statystycznie na korzyść NIV. PFS

dla dłuższego okresu obserwacji z badania CheckMate 025 wyniósł HR = 0,27 [95%CI: 0,20; 0,36] i był to wynik istotny statystycznie na korzyść NIV. Wynik porównania pośredniego dla PR wyniósł RR = 33,39 [95%CI: 1,77; 630,63]. Stosowanie NIV w porównaniu z BSC przyczyniło się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,52 [95%CI: 0,6; 0,73]). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, leczenie zaawansowanego raka nerki w trzeciej linii może być stosowane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną wydolnością narządową, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia systemowego. Rekomendacje zalecają wykorzystanie niwolumabu w II lub III linii leczenia w zależności od terapii stosowanych wcześniej. Np. polskie wytyczne PTOK 20221 w III linii zalecają niwolumab w leczeniu uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych. Wytyczne EAU 2021 zalecają chorym z jasnokomórkowym rakiem nerki opornym na terapię antyVEGF będących po wcześniejszej jednej lub dwóch liniach terapii, nieleczonych wcześniej lekiem należącym do przeciwciał monoklonalnych blokujących sygnały pochodzące z punktów kontrolnych układu odpornościowego, zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu. Wytyczne NCCN 2021 nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. Jako preferowaną terapię w leczeniu jasnokomórkowego raka nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby zaleca się niwolumab. Obok tego wymienia się kabozantynib lub terapię skojarzoną ipilimumab + niwolumab. Zgodnie z wytycznymi AHS 2021, pacjentom z korzystną oceną ryzyka choroby według IMDC, zaleca stosowanie niwolumabu w ramach III linii leczenia, po wcześniejszym stosowaniu aksytynibu lub kabozantynibu w ramach II linii leczenia oraz sunitynibu lub pazopanibu w I linii. W wytycznych ESMO 2019 (z aktualizacjami 2020 i 2021) przedstawiono 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu, jeśli są dostępne.

#### Problem ekonomiczny



#### Główne argumenty decyzji

- Obecny program lekowy nie zawiera możliwości leczenia w ramach trzeciej linii.

- *Rekomendacje polskie i zagraniczne zalecają stosowanie niwolumabu u pacjentów leczonych wcześniej w ramach I i II linii preparatami z grupy anty-VEGF.*
- *Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję popierają stosowanie ocenianego leku we wnioskowanym wskazaniu.*
- *W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (SMC 2017, NICE 2016 oraz IQWiG 2016) i jedną pozytywną warunkową (CADTH 2016).*
- *Ograniczeniem analizy jest oparcie wnioskowania o jedno badanie RCT bez zaślepienia oraz rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania. Przyjęcie danych z populacji łącznej niesie ryzyko błędnego wnioskowania, ponieważ może przeszacowywać efekt zdrowotny wnioskowanej technologii.*
- *Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio niwolumab z BSC, a wnioskowanie w oparciu o porównanie pośrednie niesie ograniczenia wynikające m.in. z heterogeniczności dostępnych badań.*
- *Oceniany lek jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu jedynie w 3 państwach UE i EFTA.*

#### **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 2021 r., poz. 523), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.61.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)« w zakresie III linii leczenia”. Data ukończenia: 27.01.2022 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**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.