



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku

w sprawie oceny leków Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustanej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 5909991220501,*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN: 5909991220518,*

*we wskazaniach: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustanej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę, w celu zapewnienia efektywności kosztowej.*

*Jednocześnie Rada proponuje wprowadzenie do programu lekowego zmian, wynikających z uwag wyrażonych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) stanowią grupę obejmującą raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtani, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi. Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od umiejscowienia i etiologii nowotworu.*



Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

#### Dowody naukowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 polskie rekomendacje oraz 4 zagraniczne. W wytycznych polskich PTOK 2013 wskazano, że przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem i u większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Wytyczne polskie jako alternatywę dla chemioterapii platyną wskazują metotreksat. W wytycznych hiszpańskich SEOM 2017 podkreślono, że pacjenci z nawrotem lub przerzutami, którzy stosowali chemioterapię w leczeniu nowotworu lokoregionalnego, u których nastąpiła progresja w ciągu do 6 miesięcy po zakończeniu CH nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny, a należy u nich rozważyć skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem lub leczenie drugiej linii obejmujące immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem (silniejsza rekomendacja dla niwolumabu). W razie przeciwwskazań do immunoterapii zaleca się stosowanie taksanów, metotreksatu, cetuksymabu lub gemcytabiny. Niwolumab jest również wskazany jako jedna z zalecanych substancji w nawrotach i przerzutach NPGS przez międzynarodowe wytyczne NCCN 2017.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Ministra Zdrowia poz. 2018.13) obecnie w leczeniu NPGS ze środków publicznych w Polsce refundowane są następujące substancje:

- Cetuksymab – w ramach programu lekowego B.59 - „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”. Cetuksymab jest refundowany w 1 linii leczenia u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania platyny, a więc w innej populacji pacjentów niż we wnioskowanym wskazaniu dla niwolumabu;

- *Chemioterapia – w ramach katalogu chemioterapii dostępne są leki z grup: antymetabolitów (metotreksat), taksanów (docetaksel, paklitaksel), pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna), analogów puryn (fluorouracyl), leków alkilujących (cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid), antracyklin (doksorubicyna), alkaloidów Vinca (winblastyna, winkrystyna, winorelbina). Wszystkie leki refundowane są w terapii nowotworów jamy ustnej oraz gardła, z kolei w leczeniu nowotworów krtani refundowane są wyłącznie metotreksat, paklitaksel, cisplatyna, fluorouracyl oraz ifosfamid.*

*Analiza kliniczna została wykonana na podstawie jednego badania randomizowanego III fazy Checkmate 141, a wyniki badania pochodzą ze stosunkowo długiego okresu obserwacji (ok. 27 miesięcy). W obydwu grupach większość pacjentów stanowili chorzy z nowotworem jamy ustnej (ok. 45% w NIWO i 55,4% w KCP), nieco mniej z nowotworem gardła (38,3% w NIWO i 29,8 w KCP) oraz krtani (14,2% NIWO i 12,4% KCP). U pozostałych pacjentów lokalizacja guza pierwotnego była inna niż wymienione. W okresie obserwacji ok. 18 miesięcy analiza przeżycia wykazała ok. 30% redukcję ryzyka zgonu w populacji pacjentów leczonych NIWO w stosunku do klasycznej chemioterapii. Wynik był istotny statystycznie, a w dłuższym okresie obserwacji istotna statystycznie przewaga NIWO nad KCP była nadal obserwowana. W dłuższym okresie obserwacji w grupie NIWO obserwowano niewielki wzrost (o ok.0,2 miesiąca) w medianie OS w porównaniu z danymi dla 18-miesięcznej obserwacji, podczas gdy w grupie KCP nie obserwowano zmian w zakresie przeżycia całkowitego. Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach zastosowania paklitakselu jako komparatora*

*, co nie jest zgodne z wykazywanymi do NFZ terapiami w rzeczywistej praktyce klinicznej. W rekomendacji NICE również podniesiono temat zasadności uwzględnienia paklitakselu jako komparatora dla NIWO. Wyniki analizy wskazują, że NIWO istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, a dodatkowo w grupie NIWO ryzyko zgonu choroby było istotnie statystycznie mniejsze niż w KCP, jednak skuteczność w czasie obserwacji dłuższym niż 2 lata jest niepewna. Należy zwrócić uwagę, że w opinii ekspertów wnioskodawcy*

*Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.*

*Problem ekonomiczny*

Wyniki analizy wskazują, że niwolumab stosowany w nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym raku jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny jest nieefektywny kosztowo zarówno w wariancie bez uwzględnienia jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS w porównaniu do chemioterapii paliatywnej. ICUR dla tego porównania wynosi odpowiednio 378 867 [redacted]/QALY, a zatem przekracza próg opłacalności (aktualnie 134 514 zł/QALY) ponad dwukrotnie. Również w rekomendacji NICE 2017 zwracano uwagę, że niwolumab nie jest kosztowo efektywny i wymaga dłuższych badań dotyczących skuteczności (powyżej 2 lat). Koszty dla płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii nastąpi wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w trzecim roku w scenariuszu z RSS. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 18,9 mln zł w pierwszym roku, o ok. 27,8 mln zł w drugim roku i ok. 30,7 mln zł w trzecim roku stosowania.

#### Główne argumenty decyzji

Badania kliniczne dobrej jakości wskazują na przedłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych niwolumabem, względem klasycznej chemioterapii, przy lepszym profilu bezpieczeństwa.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.6.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny”. Data ukończenia: 23 kwietnia 2018.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

## 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.