



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 234/2018 z dnia 3 września 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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 nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych. W Polsce w 2013 r. zarejestrowano 2234 zachorowania na raka krtani, a 1536 osób zmarło z tym rozpoznaniem. Najczęstszym nowotworem złośliwym krtani (>95%) jest rak płaskonabłonkowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym badaniem włączonym do analizy klinicznej było randomizowane badanie Checkmate 141, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem (NIVO) z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP, obejmująca docetaksel, metotreksat i cetuksymab), w populacji pacjentów z zaawansowanymi NPGS, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wyniki analizy klinicznej przedstawiono w okresie obserwacji ok. 18 miesięcy oraz 24 miesięcy. Wyniki wskazują, że NIVO istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, a dodatkowo w grupie NIVO ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie KCP; nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie PFS. Analiza



jakości życia wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jedynie w kilku domenach.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki zebrane dla NIVO w dawce 3 mg/kg, stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n=2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1 lub 2). Do działań niepożądanych leczenia niwolumabem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, zatem jest szersze niż oceniane.

Konkurencyjność cenowa

Koszt na cykl leczenia produktem leczniczym Opdivo, oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej, wynosi 16 099,92 zł. Koszt sześciu tygodni terapii produktem leczniczym Opdivo, oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej, wynosi 48 299,76 zł. Koszty komparatorów - sześciu tygodni leczenia produktem leczniczym Erbitux (cetuksymab) oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 28 667,52 zł. Koszt sześciu tygodni leczenia produktem leczniczym Keytruda (pembrolizumab), oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej, wynosi 50 698,56 zł i 67 598,08 zł, w zależności od dawki.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Uwzględniając stopień przejęcia rynku przez niwolumab liczbę pacjentów oszacowano na [REDAKTOWANE] osób. Analiza kliniczna ww. opracowaniu została wykonana na podstawie jednego badania randomizowanego III fazy Checkmate 141, gdzie pacjenci z rakiem krtani stanowili 14,2% (ramię niwolumabu) lub 12,4% (ramię klasycznej chemioterapii paliatywnej). Przyjmując, że odsetek pacjentów z rakiem krtani jest zgodny z odsetkiem ujawnionym w badaniu klinicznym, można oszacować, że liczba pacjentów z wnioskowanym

wskazaniem wynosi ████████ osób, a po uwzględnieniu przejęcia rynku ████████ osób.

Wpływ na wydatki podmiotu, zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, oszacowano na 1,28 – 1,86 mln zł, na podstawie aktualnej listy refundacyjnej; koszty realne są niższe.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Standardem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (NPGS) jest resekcja guza połączona z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. W przypadku raka nieoperacyjnego zalecana jest radioterapia w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub cetuksymabie. Dodanie immunoterapii (niedawna rejestracja w leczeniu raka głowy i szyi niwolumabu i pembrolizumabu) może poprawić koncepcje leczenia multimodalnego w miejscowo zaawansowanym NPGS.

Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują, że zastosowanie afatynibu, czy bevacizumabu nie przyniosło poprawy w zakresie przeżycia całkowitego i nie będą one rekomendowane jako terapie u pacjentów z NPGS.

Pierwsze korzystne efekty zaobserwowano w przypadku terapii łączonej pembrolizumabu z epakadostatem, ale potrzebne są dłuższe badania randomizowane w celu końcowej oceny.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.35.2018 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8)”. Data ukończenia: 29 sierpnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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, 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 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.