



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 51/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD 10: C80)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:*

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 4ml*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 10ml*

*we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD 10: C80).*

*Pismem z dnia 22.01.2019 r., znak PLD.46434.6395.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80).*

*Zlecenie MZ nie precyzuje dokładnie pierwotnej lokalizacji nowotworu. Należy również zauważyć, iż rozpoznanie C80 według kodu ICD-10 oznacza nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia. Zaznaczenia wymaga, iż szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny jedynie u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (PTOK 2013). Niemniej ze względu na sugestię zaprezentowaną w treści zlecenia, iż źródłem przerzutów jest najprawdopodobniej nowotwór zlokalizowany w rejonie głowy i szyi oraz dane literaturowe wskazujące, iż jedynie około 1% przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych może pochodzić z innych*



części ciała niż rejon głowy i szyi (Lopez 2016), w niniejszej analizie zdecydowano o przyjęciu, iż wskazanie obejmuje leczenie choroby nowotworowej głowy i szyi z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości.

W zleceniu nie sprecyzowano również z jakich komórek wywodzi się nowotwór. Biorąc pod uwagę, iż nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi stanowią 90% nowotworów rozwijających się w tej okolicy przyjęto, że oceniane wskazanie obejmuje nowotwór płaskonabłonkowy. W załączeniu do zlecenia wskazano również, iż dotyczy ono pacjentów, u których przeprowadzono terapię cisplatyną w połączeniu z 5-fluorouracylem oraz zastosowano radioterapię i podawano doksorubicynę. Wśród wskazań rejestracyjnych leku Opdivo znajduje się leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny.

#### **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 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. NPGS stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet – zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet). Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia). Pomimo agresywnej terapii w 15-50% przypadków nowotworów głowy i szyi dochodzi do nawrotów, natomiast odległe przerzuty obserwowane są u 4-26% pacjentów. Według ekspertów klinicznych rokowanie w przerzutowej postaci choroby są złe. Według dr. Wiesława Bala średnie przeżycie pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości wynosi od 3 do 6 mies. Dr Emilia Filipczyk-Cisarż podkreśliła natomiast, iż 5 lat przeżywa zaledwie 5% pacjentów.

W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej. W przypadku przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych zalecane jest postępowanie zgodne z zalecanym w raku głowy i szyi. Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem głowy i szyi w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego. Metodę tę stosuje się także

w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym. W przypadku nawrotu miejscowego nowotworu należy rozważyć zabieg chirurgiczny (jeśli to możliwe), lub ponowną radioterapię. Jednakże dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki z badania Keynote 040 wskazują, iż pembrolizumab podobnie jak niwolumab wpływa na IS wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z chemioterapią standardową. Zarówno w badaniu niwolumabu, jak i pembrolizumabu nie wykazano IS przewagi ocenianych interwencji pod względem wpływu na przeżycie bez progresji choroby. W badaniu pembrolizumabu nie wykazano ponadto IS różnic między grupami pod względem szansy uzyskania: odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi obiektywnej. Natomiast w badaniu niwolumabu po ok. 24 mies. odnotowano ok. 2,5-krotnie większą IS szansę uzyskania ORR w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach obu leków mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była kilkukrotnie dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych, jest zatem zgodne z ocenianym wskazaniem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje leczenie nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych, jest zatem zgodne z ocenianym wskazaniem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ oraz informacji uzupełniającej do zlecenia obejmuje podanie 6 fiolek á 4 ml oraz 12 fiolek á 10 ml leku Opdivo w dawce 240 mg w 30 min. wlewie co 14 dni (6 podań). W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Opdivo oszacowanej na podstawie zlecenia MZ, aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku oraz ceny oszacowanej z komunikatu DGL. Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto pembrolizumab. Zgodnie z ChPL Keytruda, pembrolizumab stosuje się w leczeniu

*płaskonabłonkowego raka szyi i głowy. Należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazanie leku Keytruda jest zawężone względem wskazania Opdivo i dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq$  50% w tkance nowotworowej. Zalecana dawka w ww. wskazaniu to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Pembrolizumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml oraz proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej jest taki sam (uwzględniając cenę z Obwieszczenia MZ). Do poniższych oszacowań cenę pembrolizumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za miesiąc październik 2018 r. Przyjęto, iż w przypadku ubiegania się o finansowanie leku Keytruda w ramach RDTL planowany okres terapii mógłby wynosić nie więcej niż 3 miesiące terapii (4 cykle). Koszt 3-miesięcznej terapii (6 cykli) niwolumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie [redacted] netto [redacted] brutto). Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, oraz ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie odpowiednio około 96,60 tys. zł oraz 59,33 tys. zł. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 135,20 tys. zł przyjmując ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 58,43 tys. zł przyjmując ceny wg komunikatu DGL.*

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

*Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację pembrolizumabu w analizowanej populacji, są wyższe od oszacowanych dla niwolumabu przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ we wnioskowanej terapii.*

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

*Wytyczne NCCN oraz NICE w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje (w tym dochodzi do występowania przerzutów) po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny, zalecają stosowanie niwolumabu. Ponadto wytyczne NCCN wskazują również na możliwość zastosowania najlepszej terapii wspomagającej oraz innego zarejestrowanego w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi leku – pembrolizumabu. Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną, zwaną również najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy pembrolizumab, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1  $\geq$  50%.*

### Uwagi Rady

*Rada zwraca uwagę, iż powinna dysponować wynikami badania histopatologicznego i innymi dowodami wskazującymi na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. Obecna decyzja podjęta na podstawie prawdopodobieństw przyjętych przez Radę ciągnie za sobą ryzyko, iż przyjęte założenia w rzeczywistości okażą się nietrafne.*

### **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.422.9.2019, „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rozsiana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi (ICD-10: C80)”, data ukończenia: 20 luty 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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 Pharma EEIG