



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 48/2020 z dnia 2 marca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiolka á 10 ml i 40 ml, w skojarzeniu z produktem leczniczym Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowych przypadków zachorowań u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682).*

*Odsetki przeżyć 5-letnich w IV stopniu zaawansowania wynoszą <10%, w przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są: stan sprawności, lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [PTOK 2019].*

*We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjenci po leczeniu operacyjnym, leczeni uprzednio radioterapią, pembrolizumabem bez efektu, a także ipilimumabem z bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną i radiologiczną, utrzymującą się przez ponad rok, obecnie w stanie progresji. Wnioskowana terapia byłaby więc trzecią linią leczenia uogólnionego czerniaka skóry. Brak jest jednak informacji o stanie ogólnym oraz czynnikach rokowniczych.*



Zastosowanie wnioskowanych technologii (niwolumabu z ipilimumabem) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, jednak, jak podano w ChPL, rejestracja ocenianych tej terapii odbyła się na podstawie wyników dwóch badań klinicznych (badania III fazy CA209067 i badania II fazy CA209069), w których uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, a więc terapię niwolumabem i ipilimumabem stosowano u nich w I linii leczenia zaawansowanej choroby.

Skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem zostało ocenione przez AOTMiT pozytywnie w 2017 roku w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)", ale dotyczyło to pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry.

Oba produkty w monoterapii są refundowane w leczeniu czerniaka w ramach programu B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Jednak niwolumab może być stosowany u pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie, albo nieskutecznie leczonych jedną terapią systemową lub nieleczonych wcześniej za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1, natomiast ipilimumab może być stosowany u pacjentów nieskutecznie leczonych wcześniej jedną terapią systemową czerniaka. W treści programu lekowego zaznaczono, że niwolumab/ipilimumab nie może być stosowany z innym przeciwciałem monoklonalnym, z inhibitorem kinazy BRAF oraz z inhibitorem kinazy MEK.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badań nie sugerują istotnych korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu. W badaniu Parakh 2018, mediana OS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 17,4 mies., a w grupie chorych leczonych wcześniej terapią anti-PD-1 wyniosła 7,3 mies.; mediana PFS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 5,8 mies. (95% CI: 2,9; 14,1 mies.), a w grupie chorych leczonych wcześniej immunoterapią wyniosła 4,9 mies. W badaniu Zimmer 2017, odsetek rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab; N=37) wyniósł 55% (95% CI: 26; 76), a mediana PFS wyniosła 2 mies. (95% CI: 1,9; 3).

Dodać należy, że odnalezione badania charakteryzowały się następującymi ograniczeniami: były badaniami retrospektywnymi, przyjęto w nich odmienny komparator, w żadnym z włączonych badań nie zaprezentowano wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w III linii; miały odmiennie schematy dawkowania.

Zdaniem ekspertów klinicznych, nie ma żadnych dowodów, że zastosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem (anti-PD-1 z anti-CTLA-4) po zastosowaniu łącznie w sekwencji anti-PD 1 i anti CTLA-4 (odpowiednio

u tego chorego pembrolizumabu i ipilimumabu) jest uzasadnione z punktu widzenia korzyści klinicznych, jest natomiast wysoce toksyczne.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Oceniane terapie cechują się dość poważnymi działaniami niepożądanymi. W badaniu Parakh 2018, u 40 (88%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem, z czego u ponad połowy chorych były to zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4. Terapię niwolumebem i ipilimumabem, z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwało 44% leczonych.

W badaniu Zimmer 2017, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, 15 pacjentów otrzymało mniej niż 4 dawki niwolumabu i ipilimumabu i zakończyło terapię wcześniej. Spośród nich, u 10 (66%) pacjentów powodem dyskontynuacji terapii była progresja choroby, a u 5 (33%) toksyczność terapii.

Dostępne w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy dane wskazują, że działania niepożądane skojarzenia niwolumabu (1 mg/kg mc) z ipilimumabem (3 mg/kg mc) występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zmiany w wynikach badań morfologicznych i biochemicznych krwi.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii został oceniona przez EMA na etapie rejestracji i uznany za dodatni. Jednakże EMA zaleca, aby korzyści z zastosowania leczenia skojarzonego były rozważane mając na uwadze potencjalny wzrost toksyczności w poszczególnych przypadkach pacjentów leczonych w praktyce klinicznej oraz przy dokładnej ocenie stanu pacjenta i charakterystyki choroby. W opinii ekspertów klinicznych, relacja korzyści do ryzyka jest niekorzystna.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii skojarzonej jest nieproporcjonalnie wysoki w stosunku do możliwych do uzyskania korzyści. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3 miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE], lekiem Yervoy wyniesie [REDAKTOWANE] a terapii skojarzonej wyniesie [REDAKTOWANE], (brak informacji na temat RSS).

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

Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby być zastosowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet.

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

*Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym, w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).*

**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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: OT.422.12.2020, nr: OT.422.13.2020 „Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9)”. Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców 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 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 Pharma EEIG.