

## Opinia nr 33/2020

z dnia 9 kwietnia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Jednocześnie Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność monitorowania i ewaluacji efektów leczenia w ocenianym wskazaniu. Mając na względzie dobro chorego oraz niepewność oszacowań wyników dostępnych badań, w każdym przypadku należy sprawdzić efekt użycia leku i porównać z wynikami dostępnych badań. Weryfikacja efektów leczenia będzie dawać możliwość optymalnego planowania leczenia w takich wyjątkowych przypadkach.

Argumentem uzasadniającym opinię są wyniki otwartego badania klinicznego CheckMate-032 odnalezionego w ramach oceny skuteczności klinicznej niwolumabu, uwzględniającego pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca - DRP (publikacje: Antonia 2016, Ready 2018, Ready 2020). Publikacja Ready 2018, przedstawiająca wyniki dla populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do charakterystyki populacji będącej przedmiotem oceny (minimum dwie wcześniejsze linie leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny), wskazuje na medianę przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynoszącą 5,6 miesiąca oraz na odsetek pacjentów na poziomie ponad 28% z OS trwającym 12 miesięcy lub więcej. Mediana przeżycia

wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wyniosła 1,4 miesiąca, a odsetek pacjentów z PFS trwającym 6 miesięcy lub więcej wyniósł 17,2%. Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u blisko 12% pacjentów. Pozostałe publikacje prezentują nieco wyższe odsetki dla ww. punktów końcowych, lecz dotyczą też szerszej populacji.

Na wyniki i wnioskowanie z badania wpływają ograniczenia związane ze strukturą badania: poza niepełną spójnością w zakresie populacji, wczesna faza badań klinicznych niwolumabu w DRP (próba I/II fazy) oraz brak możliwości porównania efektów ocenianej terapii z najlepszą terapię wspomagającą (BSC). Z tego względu zaleca się monitorowanie i ewaluację efektów leczenia w przypadku będącym przedmiotem niniejszej opinii.

Polskie wytyczne kliniczne wskazują na możliwość ponownego zastosowania chemioterapii wg pierwotnego schematu, paliatywnej radioterapii lub BSC, natomiast wytyczne europejskie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym. Oceniając zasadność ponownego zastosowania chemioterapii, zważono, że nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających zasadność ponownego zastosowania chemioterapii, a z opinii eksperta klinicznego wynikał wniosek, że możliwa do zastosowania 3. linia chemioterapii potencjalnie wiąże się z bardzo wysoką toksycznością z uwagi na kumulowanie się działań niepożądanych, a jej skuteczność jest potencjalnie niska z uwagi na narastającą oporność komórek nowotworowych na kolejnej linii leczenia.

Mając na względzie rokowanie w ocenianym wskazaniu, wyniki analizy klinicznej, jak również wytyczne kliniczne i opinię eksperta, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niwolumabu w ocenianym wskazaniu w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest zasadne.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu dotychczasowe leczenie populacji docelowej obejmuje dwie linie leczenia: pierwsza wg schematu PE (cisplatyna + etopozyd), druga obejmująca terapię topotekaniem.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do jednego z rozwinięć kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, w zależności od umiejscowienia ogniska choroby, przy czym rozwinięcie C34.9 oznacza nieokreślony nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca.

Rak drobnokomórkowy jako typ histologiczny rozpoznawany jest w 15% przypadków.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych. DRP charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około

30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z tej przyczyny.

Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca. Zgodnie z danymi z publikacji PTOK 2019, zaawansowanie choroby w stopniu IV według klasyfikacji TNM w chwili rozpoznania nowotworu dotyczy 65% przypadków. Stopień IV zaawansowania choroby oznacza, że rak płuca rozprzestrzenił się już do odległych organów, a całkowite wyleczenie nie jest możliwe. Wskaźnik przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi  $\leq 2\%$ . Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (dane historyczne).

Zgodnie z opinią eksperta „*drobnokomórkowy rak płuca w IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu 2 linii chemioterapii rokuje bardzo źle i jest chorobą śmiertelną (można szacować, że od progresji choroby po zakończeniu terapii topotekaniem do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące)*“.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z polskimi wytycznymi u pacjentów z nawrotem choroby postępowanie zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia. U pacjentów po dwóch liniach leczenia można zastosować ponownie chemioterapię wg pierwotnego schematu, paliatywną radioterapię lub opiekę objawową. Natomiast europejskie wytyczne u pacjentów z DRP w stopniu IV opornych na leczenie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym.

Ekspert kliniczny wskazał w swojej opinii, że w przypadku większości chorych, ich stan nie pozwala na rozpoczęcie terapii innej niż najlepsze leczenie wspomagające (BSC) i ewentualnie paliatywna radioterapia lub inne zabiegi paliatywne. Ponadto ekspert wskazał, że „w niewielkiej grupie chorych, którzy odnoszą korzyść z chemioterapii wcześniejszych linii, możliwe jest stosowanie kolejnych schematów chemioterapii lub powrót do schematów wcześniejszych. Każdorazowo jest to jednak leczenie niestandardowe i wymaga rozważenia czy korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko powikłań i pogorszenia jakości życia chorych.”

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) wymaga wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Mając na uwadze powyższe, jak również odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych oraz w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji;
- w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych oraz w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego nawrotowego lub z przerzutami raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia raka drobnokomórkowego płuca, które nie zalicza się do wskazań zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w związku z czym na rynku europejskim jest ono wskazaniem pozarejestrowanym (off-label). Należy jednak wskazać, że lek Opdivo został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) do stosowania w monoterapii, w 3. linii leczenia u chorych z nawrotowym i opornym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do analizy klinicznej włączono jedno otwarte badanie kliniczne (*open-label*) - CheckMate-032 stanowiące wieloośrodkową, wieloramienną, prospektywną próbę kliniczną I i II fazy. Badanie aktualnie jeszcze trwa, wobec czego ocena jego jakości jest niemożliwa. Badanie ocenia efektywność niwolumabu lub terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, w tym zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuca.

W związku z faktem, że zlecenie MZ wskazuje na dawkowanie 240 mg niwolumabu co 2 tygodnie, poniżej przedstawiono informacje odnoszące do ramienia badania CheckMate-032 najbardziej zbliżonego do wnioskowanego dawkowania - tj. grupy A, w której stosowano monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg m.c. raz na 2 tyg.:

- Ready 2018 – w publikacji uwzględniono wyniki dla 109 pacjentów z DRP leczonych w ramach badania między 4 grudnia 2013 r. i 30 listopada 2016 r. 71,6% pacjentów było wcześniej leczonych 2 liniami chemioterapii (CHT); minimalny okres follow-up wynosił 11,9 miesiąca, natomiast mediana czasu od włączenia pacjentów do badania do daty odcięcia danych do publikacji wynosiła 28,3 miesiąca. Mediana czasu trwania terapii niwolumabem wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 0-44,2).
- Antonina 2016 - w publikacji przedstawiono wyniki dla 98 pacjentów z grupy A z DRP, którzy zostali włączeni do badania min. 90 dni przed datą odcięcia, przypadającą na 24 marca 2016 r.
- Ready 2020 – w publikacji uwzględniono wyniki dla 147 pacjentów z grupy A z DRP, którzy rozpoczęli leczenie w ramach badania między 21 października 2015 r. a 30 listopada 2016 r. Data odcięcia zbierania danych do publikacji 6 listopada 2017 r. Minimalny czas trwania follow-up wynosił 11,9 miesiąca. Mediana liczby cykli leczenia niwolumabem w grupie A wynosiła 3 (zakres 1-48).

#### *Skuteczność*

#### Ready 2018

Wyniki badania CheckMate-032 opisane w publikacji wskazują, że:

- W zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS):
  - mediana OS wynosiła 5,6 miesiąca (95%CI: 7,9-42,0);
  - OS trwający  $\geq 12$  miesięcy wystąpił u 28,3% pacjentów (95%CI: 20-37,2);
  - OS trwający  $\geq 18$  miesięcy wystąpił u 20% pacjentów (95%CI: 12,7-28,6);
- W zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS):
  - mediana PFS wynosiła 1,4 miesiąca (95%CI: 1,3-1,6);
  - PFS trwający  $\geq 6$  miesięcy wystąpił u 17,2% pacjentów (95%CI: 10,7-25,1);
- W zakresie odpowiedzi na leczenie:
  - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła u 13 pacjentów [11,9% (95%CI: 6,5-19,5)];
  - odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*) wystąpiła u 1 pacjenta (0,9%);
  - odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*) wystąpiła u 12 pacjentów (11%);
  - stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*) wystąpiła u 25 pacjentów (22,9%);
  - progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*) wystąpiła u 56 pacjentów (51,4%);
  - ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa u 14 pacjentów (12,8%);
  - brak raportowania danych wystąpił u 1 pacjenta (0,9%);
  - mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,6 miesiąca;
  - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*) wynosiła 17,9 miesiąca (95%CI: 7,9-42);
  - odpowiedź trwająca  $\geq 6$  miesięcy wystąpiła u 10 pacjentów (76,9%);
  - odpowiedź trwająca  $\geq 12$  miesięcy wystąpiła u 8 pacjentów (61,5%);
  - bezwzględny zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił 3-42,1 miesiąca.

#### Antonia 2016

Wyniki dla pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii z badania CheckMate-032 wskazują, że:

- W zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS):
  - śmierć do daty odcięcia danych do analizy wystąpiła u 61% pacjentów,
  - mediana OS wynosiła 4,4 miesiąca (95%CI: 3-9,3),
  - 1-roczny OS wystąpił u 33% pacjentów (95%CI: 22-45);
- W zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS):
  - PFS wystąpił u 78% pacjentów,
  - mediana czasu trwania PFS wynosiła 1,4 miesiąca (95%CI: 1,4-1,9),
  - 1-roczny PFS wystąpił u 11% pacjentów (95%CI: 5-19);
- W zakresie odpowiedzi na leczenie:
  - ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano u 10% pacjentów, przy czym u wszystkich z nich wystąpiła odpowiedź częściowa (PR),

- stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 22% pacjentów,
- progresja choroby (PD) wystąpiła u 53% pacjentów,
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił 2 miesiące (95%CI: 1,3-2,8),
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta.

#### Ready 2020

Wyniki dla grupy stosującej niwolumab w monoterapii z badania CheckMate-032 wskazują, że:

- W zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS):
  - mediana OS wynosiła 5,7 miesiąca (95%CI: 3,8-7,6),
  - 12-miesięczny OS wystąpił u 33% pacjentów (95%CI: 23,1-38,3),
  - 24-miesięczny OS wystąpił u 17,9% pacjentów (95%CI: 11,9-24,9);
- W zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS):
  - mediana czasu trwania PFS wynosiła 1,4 miesiąca (95%CI: 1,3-1,4),
  - 3-miesięczny PFS wystąpił u 19,8% pacjentów (95%CI: 13,7-26,8),
  - 6-miesięczny PFS wystąpił u 15,9% pacjentów (95%CI: 10,3-22,5),
  - 12-miesięczny PFS wystąpił u 9,5% pacjentów (95%CI: 5,2-15,2);
- W zakresie odpowiedzi na leczenie:
  - ogólną odpowiedź na leczeniu uzyskano u 11,6 pacjentów, przy czym u 1,4% odnotowano CR, a u 10,2% PR,
  - stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 17% pacjentów
  - progresja choroby (PD) wystąpiła u 59,2% pacjentów,
  - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił 1,5 miesiąca,
  - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 15,8 miesiąca (95%CI: 7,4 – nie osiągnięto).

#### *Bezpieczeństwo*

#### Ready 2018

Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawione w publikacji wskazują, że:

- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) związane z leczeniem wystąpiły u 60 pacjentów (55%);
- AE związane z leczeniem w 3-4 stopniu nasilenia wystąpiły u 13 pacjentów (11,9%);
- przerwanie leczenia z powodu AE (wszystkie w 3-4 stopniu nasilenia) nastąpiło u 3% pacjentów;
- najczęściej występującymi AE (u min.  $\geq 5\%$  pacjentów) były:
  - świąd – 14 pacjentów (12,8%);
  - zmęczenie - 11 pacjentów (12,8%);
  - nudności – 8 pacjentów (7,3%);
  - wysypka – 7 pacjentów (6,4%);
  - biegunka – 7 pacjentów (6,4%);

- o spadek apetytu – 6 pacjentów (5,5%).

#### Antonia 2016

Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawione w publikacji wskazują, że:

- zdarzenia niepożądane (AE) w 3-4 stopniu nasilenia powiązane z leczeniem wystąpiły u 13% pacjentów,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 6% pacjentów.

#### Ready 2020

Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawione w publikacji wskazują, że:

- zdarzenia niepożądane (AE) wystąpiły u 53,7% pacjentów,
- AE w 3-4 stopniu nasilenia powiązane z leczeniem wystąpiły u 12,9% pacjentów,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 2,7% pacjentów.

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych niwolumabu należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, przy czym ocena dotyczy wskazań zarejestrowanych.

Nie odnaleziono komunikatów dot. ocenianej technologii medycznej na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; European Medicines Agency – EMA; Food and Drug Administration – FDA).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję wskazuje, że: „*ewidentną korzyść z leczenia niwolumabem stosowanym w 3. linii terapii odnosi około 12% chorych na DRP. Należy zauważyć, że jest to terapia, której skuteczność i bezpieczeństwo została oceniona w badaniu klinicznym 1/2 fazy. Parametry te zostały dokładnie opisane. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii 3. linii u chorych na DRP nie zostało należycie udokumentowane w badaniach klinicznych. Nieznany jest właściwy schemat takiej chemioterapii. Należy założyć, że toksyczność chemioterapii 3. linii będzie bardzo wysoka z uwagi na kumulowanie się działań niepożądanych. Skuteczność z kolei będzie niska z uwagi na narastającą oporność komórek nowotworowych na kolejne linie chemioterapii.*

*Dlatego możliwość stosowania niwolumabu w 3. linii leczenia byłoby bardzo dobrą alternatywą dla BSC lub chemioterapii 3. linii u wybranych chorych na DRP po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii. Niestety niwolumab w tym wskazaniu nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a jedynie w USA. [...]. Dlatego zasadne powinno być rozważenie zastosowania u niektórych chorych na DRP tej technologii medycznej spoza wskazań ChPL w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych.”*

#### *Ograniczenia analizy*

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- Liczba dostępnych dowodów naukowych jest niska - odnaleziono wyniki jednego badania obejmującego pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, przy czym poszczególne publikacje dotyczą obserwacji z różnymi datami odcięcia danych do analizy, w związku z czym istnieje także ryzyko, że publikacje te dotyczą w dużej mierze tej samej grupy pacjentów.
- Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych brak jest możliwości porównania ocenianej technologii z postępowaniem BSC. W poszczególnych ramionach badania poza monoterapią niwolumabem uwzględniono skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem (obie substancje w różnych dawkach zależnie od ramienia), zaś terapie te nie stanowią komparatora w omawianym przypadku, wobec czego w ocenianym przypadku nie można traktować tych ramion jako grup kontrolnych w stosunku do ramienia monoterapii.
- Badanie CheckMate-032 stanowi próbę kliniczną I/II fazy. Jest to wstępny etap oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w danym wskazaniu, natomiast dopiero wyniki fazy 3 dostarczają ostatecznej informacji o efektywności terapii. Wyniki i wnioski wczesnych faz badań klinicznych należy traktować z ostrożnością.
- W badaniu CheckMate-032 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła proporcja pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie (zdefiniowana jako liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową, podzielona przez liczbę włączonych do badania pacjentów). Natomiast w kontekście przebiegu choroby bardziej miarodajnymi istotnymi klinicznie punktami końcowymi byłyby przeżycie (stanowiące drugorzędowy punkt końcowy) oraz jakość życia pacjentów (brak uwzględnienia w badaniu CheckMate-032).
- Populacja w badaniu CheckMate-032 była szersza niż określona zleceniem MZ. Chociaż publikacja Ready 2018 prezentuje wyniki dla populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do charakterystyki przedstawionej w zleceniu MZ (po minimum 2 liniach wcześniejszego leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny), to wyniki nie zostały rozróżnione w zależności od linii terapii czy zastosowanych substancji czynnych:
  - W badaniu 28,4% pacjentów przeszło więcej linii leczenia niż populacja określona zleceniem (22,9% - 3 linie CHT, 5,5% - 4 i więcej linii CHT).
  - Związki cisplatyny (jak w historii leczenia w zleceniu MZ) stosowano wcześniej u 56,9% pacjentów, zaś związki karboplatyny były stosowane u 67% pacjentów.

W przypadku publikacji Antonia 2016 i Ready 2020 nie wskazano takich informacji.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku, w związku z czym przedstawiono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem niwolumabu.

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej / rocznej terapii (czterokrotność kosztu 3 miesięcznego) niwolumabem jednego pacjenta wynosi:

- ██████████ PLN / ██████████ PLN brutto - na podstawie danych ze zlecenia MZ,
- 112 699,44 PLN / 450 797,76 PLN brutto - na podstawie danych z obwieszczenia MZ.

Należy wskazać, że koszty oszacowane na podstawie zlecenia MZ są prawie ██████████ od kosztów skalkulowanych w oparciu o obwieszczenie MZ.

#### *Ograniczenia*



Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą ceną leku.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Na podstawie otrzymanej opinii eksperta populację docelową oszacowano na około 70 osób rocznie (chorzy na DRP poddani 2 liniom chemioterapii, którzy mogliby być leczeni niwolumabem w 3. linii leczenia).

Przy założeniu liczebności populacji docelowej na poziomie 70 osób, 3-miesięczne / roczne wydatki płatnika publicznego mogą wynosić około

- ████████ PLN / ████████ PLN brutto - przy uwzględnieniu kosztów wg zlecenia MZ,
- 7,89 mln PLN / 31,56 mln PLN brutto - przy uwzględnieniu kosztów wg obwieszczenia MZ.

Należy wskazać, że koszty oszacowane na podstawie zlecenia MZ są prawie ████████ od kosztów skalkulowanych w oparciu o obwieszczenie MZ.

#### *Ograniczenia*

Oszacowania przedstawione powyżej mogą nie odpowiadać rzeczywistym wydatkom płatnika publicznego, m.in. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą ceną leku, okresem leczenia czy liczbą pacjentów z ocenianym wskazaniem, która kwalifikowałaby się do terapii 3. linii. Brak jest dodatkowych źródeł danych pozwalających na rozstrzygnięcie tych niepewności.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne następujących instytucji:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2019 r.
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2013 r.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2019 i 2020 r.

W odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu pacjentów z DRP w ramach drugiej linii leczenia wskazuje się na możliwość ponownego zastosowania pierwotnego schematu chemioterapii, przede wszystkim zgodnie ze schematem PE (cisplatyna + etopozyd). Po niepowodzeniu schematu PE zalecane jest podanie topotekanu. Jednakże wszystkie wytyczne wskazują, iż chorych, u których nie było odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, istnieją bardzo ograniczone dowody, że chemioterapia drugiego rzutu przyniesie korzyści.

Zgodnie z polskimi wytycznymi u pacjentów z nawrotem choroby postępowanie zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia. U tych pacjentów można zastosować ponownie chemioterapię wg pierwotnego schematu, paliatywną radioterapię lub opiekę objawową. Natomiast europejskie wytyczne u pacjentów z DRP w stopniu IV opornych na leczenie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym. Ponadto wskazują na możliwość zastosowania topotekanu u pacjentów z opornym lub nawrotem po stosowaniu CAV (schemat oparty na skojarzeniu cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny)

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do wnioskowanej technologii lekowej.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.627.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 70/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania oraz raportu nr OT.422.23.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania” Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*