



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 158/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: : rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej.*

#### Uzasadnienie

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

*Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego to także rak jelita grubego. Zawiera się w rozpoznaniach ICD 10: C18-C19-C20. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji.*

*W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Wniosek dotyczył leczenia podobnego przypadku z rakiem jelita grubego z przerzutami i z mutacją w genie KRAS i niestabilność mikrosatelitarną. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.*

*We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: obecność mutacji KRAS oraz niestabilność mikrosatelitarna, dodatkowo pacjent otrzymał dotychczas leczenie radioterapią paliatywną, schematem FOLFIRI oraz lekiem Lonsurf.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Wnioskowane wskazanie, tj. rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej jest wskazaniem off-label.*



Odnaleziono publikację Overman 2017, w której opisano wyniki badania II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego, u chorych z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem (opisywane badanie Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym, cechującym się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną).

Wśród 74 pacjentów, na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł  $ORR = 31,1\%$  [95% CI: 20,8; 42,9], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82]. Wśród 74 pacjentów włączonych do badania u 53 pacjentów potwierdzono występowanie niestabilności satelitarnej (MSI-H) – w tej grupie obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2], u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową  $ORR = 35,8\%$  [95% CI: 23,1; 50,2].

Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekaniem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) (kategoria 2A). Według ankietowanych ekspertów klinicznych brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się również, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a jedynie poprawa jakości życia lub zapobieganie przedwczesnemu zgonowi.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ( $\geq 10\%$ ) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3. miesięcy terapii wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ, tj. 112 699,44 zł (brutto).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest pembrolizumab (produkt leczniczy

Keytruda). Koszt 3 miesięcy terapii tym lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml (fiolka à 4 ml), jest wyższy.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 13 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie: [REDAKTOWANE] brutto wg informacji z wniosku dołączonego do zlecenia, lub 1 465 092,72 zł brutto wg ceny z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku czy liczby pacjentów.

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

Polskie wytyczne PTOK 2015 nie wymieniają niwolumabu w leczeniu nowotworów jelita grubego, nie wymieniają też leku lonsurf (triflurydyna+tipiracyl), który wg informacji podanych przez MZ zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia pacjenta. Wytyczne ESMO wskazują, że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab; wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu). Dokument NCCN 2020 zaleca użycie pembrolizumabu lub niwolumabu (± ipilimumabu) w CRC z MSI.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: pembrolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Jednocześnie ekspert zaznacza, że wymienione terapie nie są w Polsce objęte refundacją. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

**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.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.68.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo - odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD - 10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej”, data ukończenia: 24.06.2020 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.