



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 218/2020 z dnia 7 września 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych
w stopniu IV (ICD-10: C24)**

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

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml,*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 140 mg/4ml,*

we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W momencie rozpoznania u około 80% chorych na raka dróg żółciowych stwierdza się naciekanie naczyń, a u 35% przerzuty do węzłów chłonnych. Rokowanie jest zwykle złe — 50% chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania. Zabiegi resekcyjne można wykonać w małej grupie, ściśle wyselekcjonowanych chorych. We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: dotychczasowe leczenie to w I linii gemcytabina + cisplatyna w II linii schemat XELOX, 2x radioembolizacja zmian (wtórne i pierwotne) w płacie wątroby. Obserwowana jest progresja kliniczna choroby oraz toksyczność hematologiczna chemioterapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: jednoramienne badanie II. fazy Kim 2020 (będące we wniosku uzasadnieniem dla finansowania ze środków publicznych), jednoramienne badanie II. fazy Gou 2019 i prospektywne badanie kohortowe I. fazy Ueno 2019.

W badaniu Kim 2020 w populacji ITT mediana OS wyniosła 14,2 mies., a w grupie pacjentów badanych nie osiągnięto mediany OS w okresie obserwacji.



Porównując mediany OS w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch liniach leczenia oraz w zależności od ekspresji PD-L1, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Mediana PFS wyniosła 3,7 mies. W populacji ITT i 4,0 mies. w badanej populacji. Podobnie jak w przypadku OS, w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch liniach leczenia nie stwierdzono IS różnic, jednak znamienne różnice wystąpiły w analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie ekspresji PD-L1. Przy punkcie odcięcia na poziomie $\geq 1\%$, stwierdzono IS dłuższe przeżycie bez progresji u chorych z wyższą ekspresją PD-L1 niż u chorych z ekspresją poniżej punktu odcięcia (mediana PFS 10,4 vs 2,3 miesięcy). Na podstawie informacji otrzymanych od MZ nie można określić poziomu PD-L1 u pacjenta.

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 1/10$) 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.). W badaniu Kim 2020 zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 i 4 wystąpiły u 9 pacjentów (17%). Do najczęściej występujących TRAEs stopnia 3 i 4 wymienianych w badaniu należały: hiponatremia (6%) i podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (4%). Stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym u 52% badanych. Ponadto zaobserwowano 2 AEs związane z układem odpornościowym 3 stopnia: po jednym przypadku zapalenia okrężnicy i niewydolności nadnerczy. W wyniku AEs związanych z układem odpornościowym u 6 pacjentów przerwano podawanie leku, a jednego pacjenta całkowicie wyłączono z leczenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek 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 miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyznaczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem, pacjent był leczony w I linii przy pomocy gemcytabiny z cisplatyną, a w II linii otrzymał schemat XELOX (kapecytabina + oksalipatyna). Pacjent był również dwukrotnie poddany radioembolizacji zmian wtórnych i pierwotnych w płacie wątroby. Jak wynika ze zlecenia, chory znajduje się w stanie progresji oraz występuje u niego toksyczność hematologiczna po zastosowanej chemioterapii. Brak informacji o stwierdzonych mutacjach lub przeprowadzonych badaniach molekularnych.

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że 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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.98.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)”, data ukończenia: 2 września 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).