



## Opinia nr 108/2020

z dnia 11 września 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), 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 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych 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), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w analizowanym wskazaniu (w tym 2 badania jednoramienne II fazy Kim 2020 i Gou 2019 oraz prospektywne badanie kohortowe I fazy Ueno 2019).

W badaniu Kim 2020 w populacji ITT (n=54) mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 14,2 mies., a w grupie pacjentów badanych (n=46) nie osiągnięto mediany OS. 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 przeżycia wolnego od progresji 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 istotnych statystycznie różnic. Jednak znamienne statystycznie różnice odnotowano w analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie ekspresji PD-L1. Przy punkcie odcięcia na poziomie  $\geq 1\%$ , stwierdzono istotnie statystycznie dłuższe PFS u chorych z wyższą ekspresją PD-L1 niż u chorych z ekspresją poniżej punktu odcięcia (mediana PFS 10,4 vs 2,3 mies.).

W badaniu Gou 2019 mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca. Jeden pacjent (3,3%) osiągnął odpowiedź całkowitą (CR), pięciu (16,7%) osiągnęło odpowiedź częściową (PR), u dwunastu pacjentów (40%) zaobserwowano stabilizację choroby (SD), natomiast u dwunastu pacjentów (40%) doszło do progresji choroby (PD). Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (zdefiniowany jako  $ORR=CR+PR$ ) i wskaźnik kontroli choroby (zdefiniowany jako  $DCR=CR+PR+SD$ ) wyniosły odpowiednio 20% i 60%.

W badaniu Ueno 2019 mediana follow-up w kohorcie stosującej monoterapię niwolumabem wyniosła 5,1 mies. Mediana OS wyniosła 5,2 mies., natomiast mediana PFS wyniosła 1,4 mies. według oceny centralnej oraz 1,4 mies. według oceny badacza. Żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, odpowiedź częściową osiągnął 1 (3%) pacjent (zarówno według oceny centralnej, jak i oceny badacza) – odpowiedź była trwała, do czasu odcięcia danych (cut off) wyniosła 12,7 mies., PFS wyniósł 14,1 mies. OS wyniósł 19,2 mies., czas do odpowiedzi wyniósł 43 dni.

Należy zaznaczyć, że w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi, a nieliczne odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne. Jednakże z uwagi na fakt, że efekt w znacznej mierze jest warunkowany ekspresją receptora PD-L1, potwierdzenie jego obecności jest kluczowe dla zastosowania leku.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: 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), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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 2020 r., poz. 1398).

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

Rak dróg żółciowych (ang. *cholangiocarcinoma* CCA) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych. Raki dróg żółciowych dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowe dróg żółciowych (10-15%),

- raki zewnątrzwątrobowe dróg żółciowych: górne – zlokalizowane powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujące się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%).

Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000 rocznie, częściej chorują mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 r. w Polsce odnotowano 337 zachorowań wśród mężczyzn i 408 wśród kobiet, współczynnik standaryzowany zachorowań na 100 000 wynosił 1,03 u mężczyzn i 0,86 u kobiet. W przypadku zgonów współczynnik standaryzowany na 100 000 wynosił u mężczyzn 1,15, liczba zgonów – 393, natomiast u kobiet 0,98, liczba zgonów – 503.

U większości chorych (50-90%) CCA w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do wycięcia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-10% i jest większy w CCA zlokalizowanym pozawątrobowo (20-30%). Po operacyjnym usunięciu nowotworu odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zwykle 15-30%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne nie określają zalecanego postępowania w dalszych (III i kolejnych) liniach leczenia raka dróg żółciowych.

Zgodnie ze zleceniem wnioskowane wskazanie dotyczy populacji leczonej w I linii połączeniem gemcytabiny z cisplatyną, a w II linii schematem XELOX (kapecytabina + oksalipatyna). W analizowanej populacji dwukrotnie przeprowadzono radioembolizację zmian wtórnych i pierwotnych w płacie wątroby. Ponadto oceniany wniosek dotyczy populacji w stanie progresji, zaobserwowano także toksyczność hematologiczną po zastosowanej chemioterapii. Brak jest informacji o stwierdzonych mutacjach lub przeprowadzonych badaniach molekularnych.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo wskazania rejestracyjne leku to:

- Czerniak

Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

- Leczenie uzupełniające czerniaka  
Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca  
Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- Rak nerkowokomórkowy  
Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.  
Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
- Klasyczny chłoniak Hodgkina  
Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.
- Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi  
Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.
- Rak urotelialny  
Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Mając na uwadze powyższe oceniane wskazanie należy uznać za pozarejestrycyjne (off-label).

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w analizowanym wskazaniu:

- Kim 2020 – wieloośrodkowe badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia. Okres obserwacji: 12,4 mies. (mediana) dla odpowiedzi na leczenie, 16,9 mies. (mediana) dla przeżycia całkowitego. Liczba pacjentów: populacja ITT: N=54, w tym 32 osoby (59%) rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. *intrahepatic cholangiocarcinoma* iCCA), 5 osób (9%) rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. *extrahepatic cholangiocarcinoma* eCCA), 17 osób (31%) rak pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder cancer* GBC); populacja badana: N=46 (8 pacjentów nie było poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie. Przyczyną było pogorszenie stanu klinicznego (6 osób), krwawienie z przewodu pokarmowego niezwiązane z niwolumabem (1 osoba) i wycofanie zgody na udział w badaniu (1 osoba)). Połowa badanych pacjentów była w stanie progresji po II linii leczenia.
- Gou 2019 – prospektywne badanie jednoramienne II fazy. Okres obserwacji: maj 2016 - sierpień 2018. Liczba pacjentów N=60 z czego do analizy włączono 30 (18 mężczyzn i 12 kobiet). Charakterystyka pacjentów:  $\geq 2$  przerzuty n=17 (57%),  $< 2$  przerzuty n=13 (43%); przerzuty

do wątroby n=22 (73%); przerzuty do węzłów chłonnych otrzewnowych n=14 (47%); przerzuty do płuc n=8 (27%); przerzuty do kości n=6 (20%); przerzuty do otrzewnej n=7 (23%).

- Ueno 2019 – wieloośrodkowe prospektywne badanie kohortowe typu open-label I fazy. W kohorcie A obejmującej pacjentów z nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych opornym na leczenie schematami leczenia opartymi na gemcytabinie oraz w przypadku braku tolerancji stosowano niwolumab w monoterapii. W kohorcie B, do której włączono pacjentów z nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych, bez wcześniejszej chemioterapii i leczenia adjuwantowego stosowano terapię skojarzoną: niwolumab oraz cisplatynę i gemcytabinę. Okres obserwacji: mediana follow-up w kohorcie A (monoterapii) wyniosła 5,1 mies. (IQR 3,4-7,0), w kohorcie B (terapia skojarzona) mediana follow-up wyniosła 8,2 mies. (IQR 7,0-14,0). Liczba pacjentów: Kohorta A: n=30, w tym 11 osób (37%) iCCA, 10 osób (33%) GBC, 16 osób (53%) po dwóch wcześniejszych liniach leczenia; Kohorta B: n=30, w tym 15 osób (50%) iCCA, 10 osób (33%) GBC.

### Skuteczność kliniczna

#### Kim 2020

Zgodnie z wynikami badania w populacji ITT (n=54) mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival* OS) wyniosła 14,2 mies., a w grupie pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie (n=46) nie osiągnięto mediany OS. Porównując mediany OS w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch wcześniejszych liniach leczenia oraz w zależności od ekspresji PD L1, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival* PFS) wyniosła 3,7 mies. w populacji ITT i 4,0 mies. w grupie, w której oceniono odpowiedź na leczenie.

Natomiast znamienne statystycznie różnice wystąpiły w analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki PD-L1. Przy punkcie odcięcia na poziomie  $\geq 1\%$ , stwierdzono istotne statystycznie o 67% 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 mies., iloraz hazardów HR = 0,23, 95%CI: 1,10; 0,51).

Odpowiedź na leczenie oceniono na podstawie kryteriów ogólnych RECIST 1.1 oraz na podstawie dedykowanych immunoterapii kryteriów iRECIST. Ocena została dokonana w dwóch etapach: przez badacza oraz przez niezależną centralną komisję. W związku z niewielkimi różnicami w zakresie ocen punktów końcowych wg kryteriów RECIST 1.1 i iRECIST, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przez badaczy i centralną komisję na podstawie RECIST 1.1.

W okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response* CR) na leczenie niwolumabem. Częściowa odpowiedź (ang. *partial response* PR) na leczenie w ocenie badaczy wystąpiła u 10 chorych (22%), natomiast ocena centralna wskazuje na 5 przypadków (11%) PR. Stabilizację choroby (ang. *stable disease* SD) osiągnęło wg badaczy i centralnej komisji odpowiednio 17 (37%) i 18 (39%) chorych, a progresję stwierdzono kolejno u 19 (41%) i 23 (50%) pacjentów.

#### Gou 2019

Zgodnie z wynikami badania mediana PFS wyniosła 3.1 miesiąca (95% CI: 2.13–4.06). Jeden pacjent (3.3%) osiągnął odpowiedź całkowitą (CR), pięciu (16.7%) osiągnęło odpowiedź częściową (PR), u dwunastu pacjentów (40%) doszło do stabilizacji choroby (SD), natomiast u dwunastu pacjentów (40%) doszło do progresji choroby (ang. *progressive disease* PD). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate* ORR) definiowany jako CR+PR oraz wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate* DCR) definiowany jako CR+PR+SD wyniosły odpowiednio 20% i 60%.

Przeprowadzono również analizę jednoczynnikową, do której wybrano osiem zmiennych: wiek, płeć, lokalizacja guza, stan sprawności wg ECOG, linia leczenia, ekspresja PD-L1, niwolumab stosowany w skojarzeniu (tak/nie); liczba zajętych narządów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS ze względu na płeć, lokalizację guza, stan sprawności wg ECOG, ekspresję PD-L1 oraz linię leczenia. Natomiast istotne statystycznie różnice w medianie PFS uzyskano ze względu na wiek, liczbę zajętych organów i stosowanie niwolumabu w skojarzeniu/monoterapii:

- 4,2 miesiąca w podgrupie pacjentów w wieku >53 lat w porównaniu z 3,0 miesiącami w podgrupie pacjentów w wieku <53 lat (wskazano wartość parametru p-value, p=0,047);
- 4,1 miesiąca w podgrupie pacjentów z ≤2 zajętymi organami w porównaniu z 1,4 miesiąca w podgrupie pacjentów z >2 zajętymi organami (wskazano wartość parametru p-value, p=0,049)
- 4,3 miesiąca w podgrupie pacjentów, u których stosowano niwolumab w skojarzeniu w porównaniu z 2,1 miesiąca w podgrupie pacjentów, u których niwolumab stosowano w monoterapii (wskazano wartość parametru p-value, p=0,031).

#### Ueno 2019

Zgodnie z wynikami badania mediana follow-up w Kohorcie A (monoterapia) wyniosła 5,1 mies. (IQR 3,4-7,0). Mediana OS wyniosła 5,2 mies. (90%CI: 4,5-8,7), natomiast mediana PFS wyniosła 1,4 mies. (90%CI: 1,4-1,4) wg oceny centralnej oraz 1,4 mies. (1,4-2,8) wg oceny badacza. Żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, odpowiedź częściową osiągnął 1 (3%) pacjent (zarówno wg oceny centralnej, jak i oceny badacza) – odpowiedź była trwała, do czasu odcięcia danych (cut off) wyniosła 12,7 mies., PFS wyniósł 14,1 mies. OS wyniósł 19,2 mies., czas do odpowiedzi wyniósł 43 dni.

W Kohorcie B (terapia skojarzona) mediana follow-up wyniosła 8,2 mies. (IQR 7,0-14,0). Mediana OS wyniosła 15,4 mies. (90%CI: 11,8-brak możliwości oszacowania), natomiast mediana PFS wyniosła 4,2 mies. (90%CI: 2,8-5,6) wg oceny centralnej oraz 7,9 mies. (6,8-8,6) wg oceny badacza. Żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, wg oceny centralnej odpowiedź częściową osiągnęło 11 (37%) pacjentów, natomiast wg oceny badacza odpowiedź częściową osiągnęło 12 (40%) pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi wg oceny centralnej wyniosła 5,1 mies. (90%CI: 3,7-6,9), a mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,8 mies. (IQR 1,3-5,6).

#### Bezpieczeństwo

##### Kim 2020

W analizie bezpieczeństwa raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs). W badaniu nie stwierdzono zgonów z powodu wystąpienia TRAEs.

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 i 4 wystąpiły u 9 pacjentów (17%). Do najczęściej występujących TRAEs stopnia 3 i 4 wymienianych w badaniu należą: hiponatremia (6%) i podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (4%).

Najczęściej występujące TRAEs o dowolnym stopniu nasilenia to: podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (24%), zmniejszona liczba limfocytów (22%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20%), zmęczenie (20%) i anemia (19%).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym stwierdzono 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.

##### Gou 2019

W grupie pacjentów, u których stosowano niwolumab w monoterapii zaobserwowano następujące AEs: zmęczenie (n=3; 10%), gorączka (n=2; 6,7%), niedoczynność tarczycy (n=1; 3,3%), reakcje skórne (n=1; 3,3%), uszkodzenie wątroby (n=1; 3,3%). Wśród pacjentów stosujących niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią najczęstszymi AEs stopnia 1-2 były: leukopenia (n=5; 16,6%), trombocytopenia (n=2; 6,7%), nudności i wymioty (n=4; 13,3%), zmęczenie (n=4; 13,3%), gorączka (n=3; 13,3%), neurotoksyczność obwodowa (n=3; 13,3%), niedoczynność tarczycy (n=1; 3,3%), natomiast najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 była leukopenia (n=3; 10%). W czasie badania nie wystąpiły przypadki poważnej ostrej nadwrażliwości.

Ueno 2019

W Kohorcie A (monoterapia) u 17 (57%) pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia – najczęstszymi były: zmniejszony apetyt (n=5; 17%), złe samopoczucie (n=4; 13%), świąd (n=4; 13%) i wysypka (n=3; 10%). U 3 (10%) pacjentów raportowano TRAEs stopnia 3-4 – były to: wysypka, wysypka grudkowo-plamista (maculopapular rash) oraz wzrost aktywności amylazy. Poważne AEs raportowano u dwóch (7%) pacjentów – były to: obniżony poziom świadomości oraz zapalenie opłucnej. U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu TRAEs; nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

W Kohorcie B (terapia skojarzona) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niwolumabem lub CIS+GEM) dowolnego stopnia raportowano u wszystkich pacjentów (n=30), z czego u 27 (90%) były to TRAEs stopnia 3-4 – najczęściej raportowano: zmniejszenie liczby neutrofilów (n=25, 83%; stopnia 3-4: n=23, 77%), zmniejszenie liczby płytek krwi (n=25, 83%; stopnia 3-4: n=15, 50%), zmniejszenie liczby białych krwinek (n=21, 70%; stopnia 3-4: n=14, 47%). U 9 (30%) pacjentów odnotowano 14 poważnych AEs; u 6 (20%) pacjentów odnotowano 11 poważnych TRAEs (zmniejszenie liczby płytek krwi [n=3], gorączka neutropeniczna [n=2] oraz zmniejszenie liczby neutrofilów, anemia, reakcja anafilaktyczna, zmniejszony apetyt, gorączka i zapalenie mięśnia sercowego [po jednym pacjencie]; reakcja anafilaktyczna była związana z leczeniem cisplatyną). Z powodu wystąpienia co najmniej jednego TRAEs leczenie przerwano u 4 (13%) pacjentów. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

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

#### *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. Zatem brak jest możliwości stwierdzenia czy ocena relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- brak jest badań z wyższego poziomu jakości dowodów dostarczających wyniki w zakresie efektywności klinicznej niwolumabu w ocenianym wskazaniu.
- kryteria włączenia do badania Kim 2020 uwzględniały prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku. Natomiast w populacji zgodnej z wnioskiem odnotowano toksyczność hematologiczną w następstwie zastosowanej chemioterapii. Wobec powyższego,

wnioskowanie na podstawie badania Kim 2020 o skuteczności leczenia niwolumabem w przypadku nieprawidłowej funkcji układu krwionośnego jest obarczone niepewnością.

- w badaniu Kim 2020 stwierdzono istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  niż u chorych z ekspresją poniżej tego progu. W przypadku wnioskowanej populacji nie można określić poziomu PD-L1 u pacjenta. W sytuacji, gdy skuteczność leczenia zależy od poziomu PD-L1, brak danych w tym zakresie stanowi ograniczenie analizy,
- brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (96 599,52 zł brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym ewentualnego zastosowanego instrumentu podziału ryzyka).

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

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

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania, w tym 1 polskie:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E) 2018, polskie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2015, polskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016, europejskie;
- European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) 2016, europejskie;
- International Liver Cancer Association (ILCA) 2014, międzynarodowe.

Polskie wytyczne PTOK 2015, ogólnoeuropejskie ESMO 2016 i ENS-CCA 2016 oraz ogólnoświatowe ILCA 2014 wskazują, że standardem leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych jest chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (polskie wytyczne PTG-E 2018 wskazują chemioterapię, ale nie doprecyzowują schematów leczenia). W określonych przypadkach wytyczne dopuszczają stosowanie alternatywnych schematów chemioterapii opartych na gemcytabinie. Brak



jest ustalonych standardów leczenia II linii, w praktyce klinicznej stosuje się schematy oparte o fluoropirymidynę (ESMO 2016 i ENS-CCA 2016).

Wytyczne ILCA 2014 oraz ENS-CCA 2016 wskazują, że nie można jednoznacznie określić skuteczności terapii biologicznych u chorych na nowotwory dróg żółciowych. Wytyczne ESMO 2016 wspominają o możliwości stosowania terapii celowanej, jednak podkreślają, że brakuje wyznaczonego standardu w tym obszarze.

Żadne z odnalezionych wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych nie odnoszą się do niwolumabu jako opcji terapeutycznej dla pacjentów z nowotworem dróg żółciowych. Należy jednak zwrócić uwagę, że powstały one przed przeprowadzeniem badań dotyczących zastosowania niwolumabu w tej populacji pacjentów.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1918.2020.1.SG) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: 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), 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 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.98.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)”, data ukończenia: 02.09.2020 r.