



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 181/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego i gardła (ICD-10: C12.0, C14.0).*

*Jednocześnie, Rada uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu rak płaskonabłonkowy nosogardła (ICD-10: C11.8).*

#### Uzasadnienie

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

*Pismami z dnia 12.06.2018 r., znaki: PLD.46434.1850.2018.1.SK, PLD.46434.2916.2018.1.SK, PLD.46434.1851.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.*

*Lek jest obecnie zarejestrowany w monoterapii dorosłych pacjentów: płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny), zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (po wcześniejszej chemioterapii), nieoperacyjnego raka urotelialnego (po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny), zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka (również w terapii skojarzonej z ipilimumabem), zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (po wcześniejszym leczeniu) oraz klasycznego nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina.*



*Opdivo* był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach. W 2017 r. *Opdivo* otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i Rady Przejrzystości dla zastosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowien innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz. Dodatkowo w czerwcu 2018 roku lek *Opdivo* otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT dotyczące refundacji w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny”, obejmującego kody ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32. Spośród ocenianych aktualnie rozpoznaw ww. rekomendacje nie obejmowały jedynie pacjentów z nowotworem części nosowej gardła (C11).

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badaniem, na podstawie którego stwierdzono lepszą efektywność kliniczną zastosowania niwolumabu u chorych z nowotworami głowy i szyi jest Checkmate 141. Dotyczy ono pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Z badania wyłączało jednak pacjentów z nowotworami nosogardła, w związku z czym jego wyniki nie można odnosić do pacjentów z guzami umiejscowionymi w jamie nosowo-gardłowej. W badaniu tym u pacjentów z progresją choroby, która wystąpiła w trakcie stosowania lub do 6 m-cy od zakończenia chemioterapii (opartej na cisplatynie) wykazano korzyść zastosowania niwolumabu w stosunku do innego leczenia. Obserwacja pacjentów trwała ponad 11 m-cy - uzyskano m.in. poprawę OS o ok. 2,5 m-cy, lepszą jakość życia oraz mniej toksyczności, aczkolwiek nie porównano stosowania niwolumabu z chemioterapią opartą na paklitakselu, który jest obecnie najczęściej stosowanym w tej sytuacji klinicznej, w Polsce, schematem leczenia. Opisane w badaniu porównanie z cetuksimabem nie ma takiej wartości praktycznej, ponieważ w Polsce ten lek w leczeniu paliatywnym nie jest stosowany - program lekowy pozwala na zastosowanie cetuksimabu jedynie w 1-szej linii leczenia radykalnego. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że pacjenci odnieśli korzyść w badaniu prawdopodobnie w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, aczkolwiek zbyt mała liczba pacjentów w analizowanych podgrupach uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Szereg wątpliwości, które należy rozstrzygnąć w dalszych badaniach klinicznych, nie zmieniają wniosku, że zasadne wydaje się umożliwienie zastosowania niwolumabu u pacjentów z zaawansowanym rakiem gardła środkowego i dolnego, jednak po wyczerpaniu możliwości leczenia standardowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Drugim z włączonych do analizy badań jest MA 2018, jednoramienne badanie obejmujące wyłącznie chorych z rakiem nosogardła, przeprowadzone jednak na niewielkiej populacji, jedynie 44 pacjentów. Dodatkowo badanie to dotyczyło w większości (>80%) pacjentów z niekeratynizującym rakiem jamy nosowo-gardłowej (w populacji europejskiej najczęściej spotykanym rakiem narządów głowy i szyi jest rak płaskonabłonkowy, keratynizujący) oraz pacjentów pochodzenia azjatyckiego (83%). W badaniu Ma 2018 nie badano również jakości życia pacjentów po zastosowanej terapii. Wyniki tego badania są co prawda bardzo obiecujące, ale dopuszczenie do używania niwolumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wymaga szerszego uzasadnienia naukowego. Niemożliwe jest również bezpośrednio przeniesienie wniosków z przeprowadzonego na chorych z rakiem gardła środkowego badania Checkmate 141 na grupę pacjentów z rakiem nosogardła opisanych w badaniu Ma 2018, nie tylko z powodu odrębności przebiegu klinicznego obu rodzajów nowotworów, ale również z powodów różnic metodologicznych obu badań.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Opisywane w przytoczonych badaniach zdarzenia niepożądane, związane ze stosowaniem ocenianego leku, są akceptowalne, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby analizowanych pacjentów. Wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania leku do jednostek doświadczonych w leczeniu nowotworów z zastosowaniem leków immunologicznych oraz w opiece nad pacjentami z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Należy jednak wziąć pod uwagę, że ocena ta została podjęta jedynie na podstawie badania Checkmate 141, z którego wyłączano pacjentów z rakiem umiejscowionym w nosowej części gardła, dlatego nie można uznać, że pozytywna ocena stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo dokonana przez EMA dotyczy całego wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

#### Konkurencyjność cenowa

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest bardzo ograniczona. Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach m.in. zastosowania paklitakselu jako komparatora, co wydaje się, nie jest właściwym podejściem, ponieważ lek ten w opisanych wskazaniach jest w Polsce wykorzystywany.

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

Stosowanie niwolumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w w/w wskazaniach, wpłynie negatywnie na poziom kosztów

*realizowania świadczeń przez świadczeniodawców, głównie z powodu finansowania ich w ramach ryczaftu.*

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

*W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, karboplatyna, 5-fluorouracyl, metotreksat, paklitaksel i docetaksel (w terapii skojarzonej z cisplatyną i 5-FU). Dodatkowo gemcytabina refundowana jest tylko w leczeniu raka nosowej części gardła, natomiast cetuksymab tylko w I linii leczenia raka gardła dolnego.*

*Stosowanie niwolumabu znajduje swoje miejsce w rekomendacjach NCCN i ASCO w II linii leczenia NPGS (kody ICD-10: C12.0 i C.14.0), natomiast większość autorów wytycznych zwraca uwagę, że nie ma jeszcze dowodów na jego korzystne działanie w raku jamy nosowo-gardłowej.*

*Główne argumenty decyzji*

*Głównym argumentem przemawiającym przeciwko zasadności finansowania niwolumabu w raku nosogardła jest brak dowodów naukowych. Zasadne jest finansowanie w pozostałych wskazaniach.*

**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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.21.2018, „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8)”, data ukończenia: 11.07.2018.