



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku  
w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w skojarzeniu  
z ipilimumabem i chemioterapią w ramach programu lekowego  
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501,*
- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518,*

*w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii.*

*Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawane bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający. Konieczne jest opracowanie kompleksowej analizy dostępu do terapii onkologicznej u pacjentów z rakiem płuca, w różnych stopniach zaawansowania, z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia, pozwalającej optymalnie zaplanować priorytety wdrażania poszczególnych form terapii.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego - konieczne jest dodanie do procesu kwalifikacji i monitorowania leczenia*

*Takie działanie pozwoli efektywnie monitorować jedno z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 18% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 14%.*

*Ocenie Rady poddano zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w pierwszej linii*



leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

Zgodnie z wytycznymi, preferowanym sposobem leczenia pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania w I linii, jest terapia składająca się z dodanego do CTH przeciwciała monoklonalnego: pembrolizumabu, niwolumabu z ipilimumabem, atezolizumabu (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym) lub atezolizumabu i bewacyzumabu (w leczeniu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym). W przypadku występowania przeciwwskazań do immunoterapii w I linii leczenia NDRP w IV stopniu zaawansowania zaleca się stosowanie dwulekowych schematów CTH złożonych z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z następujących leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. U pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek zalecaną formą leczenia jest immunoterapia z użyciem pembrolizumabu lub atezolizumabu w monoterapii.

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.6, B.10, B.52, B.59, B.100, w ramach tej samej grupy limitowej. Ipilimumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.59.

Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem (Opdivo i Yervoy) oraz chemioterapią, stosowana w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.



#### Dowody naukowe

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz publikacji dotyczących skuteczności praktycznej, uwzględniających ocenianą technologię medyczną. W ocenie skuteczności uwzględniono, w ramach porównania bezpośredniego, jedno pierwotne badanie z randomizacją - CheckMate-9LA, porównujące NIWO + IPI + CTH z CTH stosowane w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Dodatkowo, w ramach porównania pośredniego, uwzględniono 2 badania RCT porównujące PEMB + CTH z CTH stosowane w I linii leczenia u pacjentów z płasko i niepłaskonabłonkowym NDRP (KEYNOTE-407 i KEYNOTE-189)

W ramach badania CheckMate-9LA przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA, interim analysis): IA1 z medianą okresu obserwacji 9,7 mies. oraz IA2 z medianą okresu obserwacji 13,2 mies. Różnice na korzyść ocenianej techniki w porównaniu z CHT dla OS raportowano w obydwu analizach pośrednich.

W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 31% oraz 34% redukcje ryzyka zgonu u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT. Różnice na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT dla PFS raportowano w obydwu analizach pośrednich. W IA1 oraz IA2 wykazano odpowiednio 30% oraz 32% (w ocenie niezależnej zaślepionej komisji) redukcje ryzyka progresji choroby u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH względem CHT.

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z terapią CTH wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia objawów ubocznych 3–4 stopnia, a objawy o potencjalnej etiologii immunologicznej (skórne, endokrynologiczne, żółdkowo-jelitowe oraz płucne) wymagały częstego monitorowania lub częstej interwencji TRAE płucnych oraz związanych z nadwrażliwością/reakcją związaną z infuzją 1-2. stopnia. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: przewlekłe zmęczenie, świąd, biegunka, wysypka, niedoczynność tarczycy i wysypka plamkowo grudkowata oraz zwiększenia poziomu lipazy oraz amylazy. Natomiast objawami ubocznymi, które częściej wystąpiły po zastosowaniu samodzielnej CTH były anemia, neutropenia oraz trombocytopenia.

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH nie wykazano różnic dla OS, PFS i ORR. Porównanie pośrednie nie wykazało również różnic pod względem ogólnego i szczegółowego profilu bezpieczeństwa. Odnotowano natomiast różnice na korzyść NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CHT w zakresie wystąpienia: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz uzyskania wskaźnika kontroli choroby (DCR).

#### Problem ekonomiczny

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że oceniana technologia jest [redacted]. Oszacowane wartości ICUR, niezależnie od uwzględnienia/nieuwzględnienia RSS, znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji - ICUR dla NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wyniósł: z perspektywy NFZ: [redacted] w wariancie bez RSS i [redacted] w wariancie z RSS. Największe niepewności związane z analizą ekonomiczną wynikają jednak z [redacted]

[redacted] Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej [redacted]

*Odnaleziono tylko jedną rekomendację refundacyjną ocenianej terapii z Kanady - CADTH 2021. Komisja ekspertów warunkowo rekomenduje w niej finansowanie terapii. Warunkiem refundacji jest poprawa efektywności kosztowej do zadawalającego poziomu.*

**Główne argumenty decyzji**

*Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest skuteczność kliniczna proponowanej interwencji. Niezbędne jednak jest obniżenie kosztów terapii.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.5.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: »Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)«”. Data ukończenia: 30.04.2021.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i ekspert przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. 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 Polska Sp. z o.o.