



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 409/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki á 4ml, we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0), u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nowotwory regionu głowy i szyi to grupa nowotworów powstających w tkankach górnego odcinka wspólnego dla przewodu pokarmowego i układu oddechowego (warg, języka, jamy ustnej, gardła i krtani), gruczołów ślinowych i nosogardzieli (oraz zatok obocznych nosa i jamy nosowej). Niemal wszystkie raki występujące w tych okolicach to raki płaskonabłonkowe. Objawy zależą od stadium zaawansowania i umiejscowienia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty odległe do węzłów chłonnych, płuc, kości, wątroby i mózgu.

W Polsce udział tych nowotworów wśród wszystkich nowotworów złośliwych zawiera się w zakresie 5,5 do 6,2%, Przekłada się to 5 500-6 000 zachorowań rocznie.

Wniosek dotyczy zastosowania niwolumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, czyli sytuacji, gdy wyczerpano u danego chorego wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych.

Grupa pacjentów, których dotyczy wniosek to chorzy o złym rokowaniu, którym można zaproponować ograniczone opcje terapeutyczne.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi stanowi wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Optivo w państwach UE (decyzja EMA z 28 kwietnia 2017 r.) oraz w USA (decyzja FDA z 11 listopada 2016 r.).

Niwolumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne, nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD1 (receptora programowanej śmierci-1).

Jest wskazany u dorosłych w monoterapii raka, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem u pacjentów z nawrotowym lub rozsiałym uogólnionym płaskonabłonkowym nowotworem głowy i szyi oceniano w otwartym, randomizowanym, dwuramiennym badaniu III fazy (badanie CheckMate 141).

Badanie rozpoczęto w maju 2014 r., a jego zakończenie zaplanowano na czerwiec 2018 r. Część wyników opublikowano w 2016 r. w NEJM (Ferris R.L i wsp. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck), część jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Badaniem objęto 361 dorosłych pacjentów, u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia stosowania schematu terapii opartej na pochodnych platyny, którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. Dwustu czterdziestu przydzielono do grupy otrzymującej niwolumab i 121 do grupy leczonej jednym ze schematów wybranych przez badacza (15 - cetuksymab, 52 - metotreksat, 54 - docetaksel).

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (OS), drugorzędowym - przeżycie bez progresji (PFS) i wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1:1. Oceniano także bezpieczeństwo i jakość życia.

Mediana okresu obserwacji w całym badaniu wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 0 do 18,8 miesiąca).

Mediana czasu całkowitego przeżycia wynosiła 7,5 w grupie niwolumabu i 5,1 miesiąca w grupie otrzymującej terapię standardową.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść niwolumabu pod względem ryzyka wystąpienia zgonu - HR (95%,CI) - 0,70 (0,51, .096), natomiast nie uzyskano różnic znamiennej statystycznie po względem wystąpienia PFS - HR (95%,CI)=0,89 (0,70, 1,13).

Obiektywną odpowiedź na leczenie wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano u 13,3% chorych (95% CI: 9,3 18,3), w tym odpowiedzi

całkowitych stwierdzono 6 i częściowych 26. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca.

Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów leczonych terapią standardową obserwowano u 5,8% chorych (95% CI: 2,3, 11,6), w tym jedną odpowiedź całkowitą. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2 miesiące.

Parametry określone przez pacjenta (patient reported outcomes PRO) określano przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 oraz EQ-5D. W okresie 15 tygodni obserwacji u pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano stabilne wartości PRO, a w grupie leczonej innym schematem odnotowano istotne pogorszenie funkcjonowania (fizycznego, społecznego, stanu zdrowia, nasilenia objawów takich jak uczucie zmęczenia, duszność, utrata apetytu, dolegliwości bólowe, problemy czuciowe). Dane te należy interpretować biorąc pod uwagę otwartą konstrukcję badania.

W abstrakcie konferencyjnym Gillison 2017 przedstawiono wyniki dla grup pacjentów, u których niwolumab lub terapia standardowa były stosowane jako I linia leczenia (przeciwwskazanie do stosowania chemioterapii opartej o związek platyny).

Mediana czasu trwania OS w grupie niwolumabu wynosiła 7,7 miesiąca (95% CI: 3,1 13,8), a w grupie terapii standardowej 3,3 miesiąca (95% CI: 2,1 6,4). Dwunastomiesięczny OS uzyskano u 39,2% pacjentów leczonych niwolumabem oraz u 15,4% pacjentów leczonych terapią standardową. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 19,2% i 11,5% pacjentów.

W abstrakcie przedstawiono także zaktualizowane dane dotyczące populacji ogólnej pacjentów. OS po 18 miesiącach uzyskano u 21,5% pacjentów leczonych niwolumabem oraz u 8,3% pacjentów otrzymujących terapię standardową. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 13,3% oraz 5,8% pacjentów.

W amerykańskich wytycznych praktyki klinicznej – NCCN 2017 a, NCCN 2017 b niwolumab jest wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych części nosowej gardła, jeżeli nastąpiła progresja podczas lub po chemioterapii opartej na platynie.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu CheckMate 141 częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była podobna, jednak częściej stwierdzano je w ramieniu terapii standardowej względem zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia: u 13,1% pacjentów leczonych niwolumabem oraz 35,1% leczonych terapią standardową. W badaniu wystąpiły 2 zgony w grupie leczonej niwolumabem i 1 w grupie otrzymującej terapię standardową.

Podobne wyniki podano w abstrakcie Gillson 2017.

Należy pamiętać, że leczenie niwolumabem związane jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (m.in. zapalenia płuc, jelita grubego, wątroby, nerek, endokrynopatii - nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności kory nadnerczy, zapalenia przysadki, cukrzyca). Większość z nich ustępowało po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub przerwania stosowania leku. Pacjentów należy stale monitorować – co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym czasie trwania leczenia lub po jego zakończeniu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wyniki badania CheckMate 141 mogą przynieść korzyść pewnej grupie pacjentów, przedłużając ich życie o kilkanaście tygodni i wpływając korzystnie na jakość życia. Stosowanie leku niwolumab w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy chorych, u których zastosowano już dostępne opcje terapeutyczne i otrzymujących obecnie najlepsze leczenie wspomagające.

Wszystkie leki stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych obarczone są ryzykiem wystąpienia niepożądanych działań, w tym działań ciężkich, i zagrażających życiu. Pomimo wiedzy na ten temat są one rejestrowane, jeżeli ich skuteczność i bezpieczeństwo nie są gorsze od leków już stosowanych.

Rejestracja leku przez EMA i FDA świadczy o tym, że gremia naukowe tych instytucji oceniły, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w omawianym wskazaniu jest możliwy do zaakceptowania.

Konkurencyjność cenowa

W związku z brakiem określenia w treści wniosku linii leczenia, której on dotyczy nie jest możliwe określenie potencjalnych komparatorów. W konsekwencji nie było możliwe przeprowadzenie oszacowań konkurencyjności cenowej.

Koszt 3 cykli leczenia (6 tygodni) produktem leczniczym Opdivo będzie wynosił [REDAKTOWANE].

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

Koszt 3 miesięcznej terapii dla 500 pacjentów (populacja oszacowana na podstawie opinii eksperta klinicznego) wynosi [REDAKTOWANE].

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

- w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nowotworów głowy lub szyi miejscowo zaawansowanych najczęściej stosowane są równolegle cisplatyna i radioterapia,
- u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy lub szyi miejscowo zaawansowanym (stopnia III lub IVB) bez przerzutów stosuje się radioterapię

z zastosowaniem cetuksymabu, co może stanowić opcję alternatywną dla chemioterapii,

- *u pacjentów po chemioterapii indukcyjnej wśród opcji dalszego leczenia zaleca się między innymi radioterapię w połączeniu z karboplatyną lub cetuksymabem,*
- *u pacjentów z pierwotną diagnozą nowotworu rozlanego lub u pacjentów po niepowodzeniu lub nawrocie choroby po leczeniu systemowym należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych*
- *zgodnie z opinią eksperta klinicznego obecnie u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające.*

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.422.16.2017 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0)”. Data ukończenia: 14 grudzień 2017.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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, 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 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG