



Opinia nr 26/2018

z dnia 18 lipca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku **Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rak nosogardła (ICD-10: C11.8) 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 2017 poz. 1844) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rak nosogardła (ICD-10: C11.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu rak nosogarda (ICD-10 C 11.8).

W odnalezionych wytycznych nie wymienia się niwolumabu jako opcji terapeutycznej we wnioskowanym wskazaniu. Jak wskazano w rekomendacjach nie ma jeszcze dowodów na korzystne działanie immunoterapii w raku jamy nosowo-gardłowej (C 11.8).

Odnalezione badanie Ma 2018 wskazuje na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących wnioskowaną terapię. Niemniej jednak istnieje ograniczona możliwość odniesienia wyników badania do populacji wnioskowanej, gdyż badanie to dotyczy 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%).



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 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rak nosogardła (ICD-10: C11.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) to grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi. Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od umiejscowienia i etiologii nowotworu.

Raki jamy nosowo-gardłowej (NPC, ang. nasopharyngeal carcinoma) są rzadko spotykane w Europie i Ameryce Północnej (<1 przypadek na 100 tys. osób), ale dużo częściej występują w populacji azjatyckiej (ok. 20-40 przypadków/100 tys. osób). Cechują się zwykle względnie szybkim wzrostem miejscowym i wczesnymi przerzutami w węzłach chłonnych (szczególnie rak niezróżnicowany). Przerzuty odległe są częstsze niż w raku jamy ustnej, a wrażliwość na radioterapię i chemioterapię jest wyższa niż w przypadku pozostałych nowotworów głowy i szyi.

Odsetek trwałych wyleczeń u chorych w stopniu zaawansowania I–II, wynosi od 60% do 90%. W bardziej zaawansowanych nowotworach (z wyjątkiem części przypadków raka głośni) wyniki leczenia są gorsze - odsetek niepowodzeń miejscowych jest powyżej 60%, wyższe jest także ryzyko przerzutów odległych.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne jako podstawową opcję leczenia NPGS oraz NPC zalecają radioterapię lub radioterapię w połączeniu z chemioterapią. Oprócz chemioterapii zalecane są również taksany (paklitaksel, docetaksel). W II linii leczenia żadne z wytycznych nie rekomendują konkretnego schematu. Zalecane jest stosowanie leków rekomendowanych w I linii leczenia, które nie były dotychczas podawane. W wytycznych NPGS zalecane jest również (poza niwolumabem) leczenie pembrolizumabem (w przypadku NPC tylko u pacjentów z pozytywną ekspresją przeciwciała PD-L1) i afatynibem (z wyłączeniem NPC). Substancje te nie są jednak zarejestrowane w Polsce w ocenianym wskazaniu.

W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, karboplatyna, 5-fluorouracyl, metotreksat, paklitaksel i docetaksel (w terapii skojarzonej z cisplatyną i 5-FU). Dodatkowo, z pośród ocenianych wskazań, gemcytabina refundowana jest tylko w leczeniu raka nosowej części gardła (ICD-10: C11.8), natomiast cetuksymab tylko w I linii leczenia raka gardła dolnego (C12.0).

W związku z tym, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych, a więc należy uznać, że u pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niwolumab (NIWO) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT – ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie dotyczy raka nosogardła (ICD-10: C11.8), co jest wskazaniem węższym niż wskazanie zarejestrowane wymienione w pozycji piątej.

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

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie jednoramienne (Ma 2018), w którym badano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo niwolumabu w populacji pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (RM-NPC). Do badania włączono 44 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 21 miesięcy.

Odnalezione badanie Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z klasyczną chemioterapią paliatywną obejmującą metotreksat, cetuksymab i docetaksel w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny dotyczyło pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Z badania wyłączano pacjentów z NPC, w związku z czym jego wyników nie można odnosić do pacjentów z guzami umiejscowionymi w jamie nosowo-gardłowej i w niniejszym dokumencie nie przedstawiono jego wyników.

Skuteczność

W badaniu Ma 2018 mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wynosiła 17,1 miesiąca (95% CI: 10,9 - nie osiągnięto), zaś mediana przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) 2,8 miesiąca (95% CI: 1,8 - 7,4).

Wśród pacjentów 20% leczonych niwolumabem uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie w 21-miesięcznej obserwacji.

W badaniu Ma 2018 nie badano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Bezpieczeństwo

W badaniu Ma 2018 zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które były związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u 10 (22,2%) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, podwyższony poziom AspAT, AlAT i amylazy oraz niedoczynność tarczycy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo do działań występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących dla leku Opdivo (niwolumab). Do najczęściej rejestrowanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

23 kwietnia 2018 roku EMA zmieniła dawkowanie produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu na 240 mg co 2 tygodnie w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego.

6 marca 2018 roku FDA zaaprobowало nowe dawkowanie niwolumabu (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi (480 mg co 4 tygodnie). Obecnie niwolumab na terenie USA można stosować zarówno co 2 tygodnie w dawce 240 mg, jak i co 4 tygodnie w dawce 480 mg. Na terenie UE w leczeniu NPGS obowiązuje wariant dawkowania w dawce 240 mg co 2 tygodnie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, jest zatem szersze niż oceniane wskazanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Należy jednak wziąć pod uwagę, że ocena została podjęta 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 opinii eksperta klinicznego, rak jamy nosowo-gardłowej, ze względu na różną etiologię i charakterystykę patomorfologiczną, ma bardziej agresywny przebieg w porównaniu do innych raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi, podczas gdy immunoterapia jest metodą leczenia, która wymaga czasu na osiągnięcie oczekiwanych rezultatów. Ekspert zwrócił jednocześnie uwagę, że w przypadku wyczerpania możliwości leczenia chemioterapią, niwolumab, jako zupełnie inna metoda leczenia, nadal może okazać się efektywny u takich chorych. Odsetek odpowiedzi na leczenie niwolumabem powinien wynosić około 13%, podczas gdy możliwość samoistnej regresji choroby w przypadku stosowania BSC praktycznie nie istnieje.

Ograniczenia analizy

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem BSC. Do analizy włączono badanie jednoramienne.
- badanie jednoramienne Ma 2018 przeprowadzone na niewielkiej populacji (44 pacjentów). Dodatkowo badanie Ma 2018 dotyczy 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%);

Efektywność technologii alternatywnych

W ramach oceny skuteczności klinicznej technologii alternatywnej (BSC) przedstawiono wyniki z dwóch badań Zheng 2016.

Badanie Zheng 2016 to retrospektywnie zebrane dane dotyczące przeżycia pacjentów z rakiem jamy nosowo-gardłowej, którzy w II linii leczenia byli poddani chemioterapii, radiochemioterapii lub

najlepsze leczenie wspomagające. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki ramion BSC z obu badań.

W badaniu Zheng 2016 mediana przeżycia całkowitego, w 18 miesięcznym okresie obserwacji, wyniosła 5 miesięcy (95% CI: 1 - 27 mies.), a odsetek 2-letnich przeżyć wyniósł 1,6%. Nie oceniano natomiast przeżycia bez progresji choroby.

W badaniu nie raportowano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa pacjentów.

Podczas analizowania ww. wyników należy wziąć pod uwagę, pewne ograniczenia dotyczące samych badań oraz populacji biorącej w nich udział:

- badanie Zheng 2016 było badaniem retrospektywnym, zaliczanym do dowodów niższej jakości, co obniża wiarygodność przedstawionych w nim wyników;
- u wszystkich pacjentów z badania Zheng 2016 rak jamy nosowo-gardłowej był typu III wg klasyfikacji WHO (niekeratynizujący, niezróżnicowany). Raki tego typu rzadziej spotyka się w populacji europejskiej, której dotyczy oceniane zlecenie;
- w badaniu Zheng 2016 15% pacjentów nie było wcześniej poddanych chemioterapii (byli leczeni radioterapią w I linii), podczas gdy oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem gardła, gardła dolnego i nosogardła, u których zostały wyczerpane dostępne opcje leczenia. W polskich warunkach zlecenie dotyczy założenia pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, aczkolwiek może dotyczyć również pacjentów z przeciwwskazaniem do zastosowania chemioterapii;
- w badaniu Zheng 2016 nie podano informacji czym leczono pacjentów w ramieniu BSC, zatem nie można stwierdzić czy leczenie to jest zgodne z przyjętym jako komparator w niniejszej analizie;
- brak szczegółowych informacji nt. charakterystyki populacji w badaniu Zheng 2016 nie pozwala na porównanie w zakresie jej heterogeniczności (np. występowania ekspresji przeciwciała PD-L1, wirusa EBV czy pochodzenia pacjentów) w stosunku do pozostałych badań włączonych do analizy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt 3 cykli terapii niwolumabem jednego pacjenta wynosi ██████████ zł brutto. Łączny koszt wnioskowanych przy uwzględnieniu ceny efektywnej wg komunikatu DGL NFZ koszt ten wyniesie około ██████████. zł.

Ze względu na brak aktywnego komparatora w ocenianym wskazaniu odstąpiono od przedstawiania oszacowań konkurencyjności cenowej dla technologii alternatywnej.

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

Przy szacowaniu wielkości populacji docelowej wzięto pod uwagę szerokie wskazanie płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi. W analizie podstawowej przyjęto, że populacja docelowa wynosi 10 osób, a dodatkowo oszacowano wariant maksymalny przy założeniu populacji docelowej w wysokości 255 osób (średnia z oszacowań ekspertów klinicznych).

Koszt rocznej terapii niwolumabem obliczono na podstawie ceny podanej we wniosku MZ. Ponieważ aktualne dawkowanie Opdivo wg ChPL różni się od przyjętego we wniosku (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), w analizie przedstawiono również oszacowanie przy założeniu nowego dawkowania (240 mg co 2 tygodnie). Średnią wagę pacjentów (75,56 kg) oszacowano na podstawie zapotrzebowania przedstawionego we wniosku MZ.

Przy założeniu, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wyniesie około 3,33 mln złotych w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnie z wnioskiem MZ oraz około 3,53 mln złotych w przypadku nowego, niezależnego od masy ciała dawkowania.

Maksymalny roczny koszt dla płatnika publicznego przy założeniu dawkowania zależnego od masy ciała i średniej masy ciała pacjentów wynoszącej 75,56 kg, wyniesie 80,9 mln zł rocznie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018
- Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM) 2017
- United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines (UKNMG) 2016

Żadne z wytycznych nie rekomendują konkretnego schematu leczenia poza I linią. Niwolumab jak i pembrolizumab rekomendowane są 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 korzystne działanie immunoterapii w raku jamy nosowo-gardłowej (C11.8). Jedynie najnowsze wytyczne amerykańskie NCCN 2018 dopuszczają stosowanie pembrolizumabu w subpopulacji pacjentów z pozytywną ekspresją PD L1 w nawracającym lub przerzutowym NPC. Nie wydano takiej rekomendacji dla niwolumabu, należy jednak zauważyć, że w wytycznych nie uwzględniono wyników badania Ma 2018 (opisanego w rozdziale 6 raportu). Jako rekomendowany wymieniany jest także afatynib.

Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii w II linii zaawansowanego, przerzutowego lub nawracającego raka narządów głowy i szyi są: cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z 5 fluorouracylem lub cetuksymabem, natomiast w przypadku raka jamy nosowo-gardłowej jest to: cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z gemcytabiną, taksanami (docetaksem, paklitakselem) lub cetuksymabem. 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 (ICD-10: C11.8), natomiast cetuksymab tylko w I linii leczenia raka gardła dolnego (C12.0).

Wytyczne ASCO 2017 zwracają uwagę, że pierwsze obiecujące rezultaty przynoszą badania dotyczące terapii skojarzonych immunoterapeutyków (np. pembrolizumab z epakadostatem), ale potrzebne są jeszcze dalsze badania aby ocenić ich skuteczność.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1851.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rak gardła (ICD-10: C14.0) 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 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz

raportu 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.