

Opinia nr 35/2018

z dnia 30 sierpnia 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: rozsiany rak języka (ICD-10: C02.8) 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 pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rozsiany rak języka (ICD-10: C02.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu rozsiany rak języka (ICD-10: C02.8) .

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast badanie Checkmate 141 wskazuje na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących wnioskowaną terapię (mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 mies.). Ponadto wyniki badania wskazują na możliwą poprawę jakości życia pacjentów stosujących niwolumab.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze ograniczenia w zakresie wnioskowania na podstawie odnalezionych dowodów, gdyż badanie dotyczyło populacji z nowotworami głowy i szyi, czyli populacji szerszej niż wnioskowana.

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: rozsiany rak języka (ICD-10: C02.8) 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.

Większość guzów złośliwych jamy ustnej wargi, języka i części ustnej gardła to raki płaskonabłonkowe rogowaciejące. Rak nierogowaciejący, anaplastyczny oraz rak gruczołowo-torbielowaty występują rzadko. Stanowią one około 5% wszystkich guzów złośliwych. Guzy wywodzące się z tkanki łącznej rzadko wyrastają w jamie ustnej i na języku – mogą to być mięsak wrzecionowatokomórkowy, śluzakomięsak, chłoniak złośliwy, choroba Hodgkina, szpiczak, złośliwy guz olbrzymiokomórkowy, mięsak prążkowanokomórkowy, śródbłoniak krwionośny oraz czerniak złośliwy.

Wargę dolną i język są miejscem rozwoju około 50% wszystkich raków tej okolicy. Objawy raka jamy ustnej rozwijającego się na dnie lub języku są na początku nieznaczne, co opóźnia rozpoznanie. Objawy późniejsze to owrzodzenie o uniesionych brzegach, krwawienie, narastający ból promieniujący do ucha i szyi, zaburzenia mowy i połykania, cuchnienie z ust i ślinotok. Późne objawy obejmują zajęcie regionalnych węzłów chłonnych i na końcu utratę masy ciała z powodu utrudnionego spożywania pokarmów.

Nowotwory złośliwe języka są rzadkim nowotworem. Najwięcej zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 600 przypadków, z czego 439 u mężczyzn oraz 161 kobiet. Zachorowania u mężczyzn są 2 razy częstsze niż u kobiet.

Liczba zgonów z powodu złośliwych nowotworów języka zgłoszonych w 2010 roku wyniosła 432, w tym 347 u mężczyzn i 85 u kobiet (zgony są 10 razy częstsze u mężczyzn). Nowotwór złośliwy języka jest przyczyną 0,7% zgonów u mężczyzn i 0,2% u kobiet.

Alternatywne technologie medyczne

Leki wskazane przez wytyczne kliniczne dot. postępowania w nowotworach okolic głowy i szyi (NCCN 2018) tj. leki zawierające pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) oraz afatynib (produkt leczniczy Giotrif), zalecane są w oparciu o dowodu niższej jakości. Wśród zarejestrowanych wskazań ww. produktów leczniczych nie znajduje się rozsiały rak języka. Eksperti kliniczni nie wskazują alternatywnych technologii medycznych poza tymi, które finansowane są ze środków publicznych.

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 rozsiańnięgo raka języka (ICD-10: C02.8), 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 randomizowane 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. Chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu, w związku z czym przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia NIWO. Do badania włączono 240 pacjentów w grupie NIWO. Okres obserwacji wynosił 51 miesięcy.

Skuteczność

W badaniu Checkmate 141 mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7 - 8,8). Mediana przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) wyniosła 2 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,1).

Wśród pacjentów z NPGS 13% leczonych niwolumabem uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie w 51-miesięcznej obserwacji.

Analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 umożliwiał ocenę upośledzenia funkcji fizycznych, czynnościowych, emocjonalnych, poznawczych, społecznych oraz określenie stopnia pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w ocenie pacjenta. Objawy typowe dla nowotworów głowy i szyi oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35, który jest modułem kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Użyteczność stanu zdrowia oceniano z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-3L.

W ocenie kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 po 21 tygodniach obserwacji zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w domenach oceniających funkcjonowanie oraz większości domen związanych z dolegliwościami zdrowotnymi, jednak nie były to zmiany istotne klinicznie. Pogorszenie obserwowano w domenach oceniających wpływ na jakość życia nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych oraz zdrowia ogólnego, ale dla żadnej z ocenianych domen nie odnotowano istotnego klinicznie pogorszenia w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w 15., jak i 9. tygodniu w grupie NIWO nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi w żadnej z domen kwestionariusza.

W ocenie kwestionariuszem EORTC QLQ-H&N35 w 21. tygodniu w grupie NIWO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. Zarówno w 9., jak i 15. tygodniu w grupie NIWO obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia w związku z koniecznością stosowania leków przeciwbólowych, a w 15. tygodniu także związaną z utratą masy ciała. Z kolei również w 9., jak i 15. tygodniu obserwowano zmniejszenie jakości życia związane ze wzrostem wagi.

W ocenie z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L zarówno w 9., 15., jak i 21. tygodniu w grupie NIWO obserwowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej VAS. W 21. tygodniu obserwacji u ponad połowy pacjentów (56%) występował ból/dyskomfort.

Bezpieczeństwo

W badaniu Checkmate 141 raportowano 78% zgonów związanych z chorobą i 1% zgonów z powodu toksyczności leku.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u 48% pacjentów, w tym u 16% zdarzenia te doprowadziły do zakończenia leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 34% pacjentów.

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.

Ograniczenia analizy

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem BSC. Do analizy włączono badanie jednoramienne oraz badanie randomizowane, z którego w analizie wykorzystano jedynie pojedyncze ramię, tym samym eliminując korzyści wynikające z randomizacji i obniżając rangę badania;
- badanie Checkmate 141 dotyczy pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, co jest populacją szerszą niż populacja docelowa w omawianym przypadku;

- w badaniu Checkmate 141 związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku;
- w badaniu Checkmate 141 analizę przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono w oparciu o kryteria progresji guza (RECIST), które nie były w pełni adekwatne do oceny technologii immunoonkologicznych, na co zwracano uwagę w AWA Opdivo (OT.4331.6.2018);
- znaczne zmniejszenie liczebności grup w ocenie jakości życia w związku z utratą pacjentów z badania (w 9. tygodniu obserwacji dla skali EORTC QLQ-C30 w grupie NIWO liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 105 osób, a w 21. – 34 osoby, a dla EORTC QLQ-H&N35 w 9. tygodniu 104 osoby, a w 21. – 47 osób), w związku z czym analiza jakości życia w najdłuższym okresie obserwacji była przeprowadzona na danych uzyskanych od ograniczonej liczby pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Efektywność technologii alternatywnych

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz zapisami wytycznych klinicznych uznano, że komparatorem dla ocenianej technologii medycznej może być BSC. Nie odnaleziono jednak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem BSC.

W ramach oceny skuteczności klinicznej technologii alternatywnej (BSC) przedstawiono wyniki badania Machiels 2011

Badanie Machiels 2011 to randomizowane badanie typu open-label porównujące skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi.

W badaniu Machiels 2011 mediana przeżycia całkowitego 95 pacjentów leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,1 - 6,4 mies.), mediana PFS wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych BSC w badaniu Machiels 2011 były: anemia, gorączka, utrata wagi, ból głowy, hipomagnezemia, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, zapalenie oskrzeli i zapalenie błony śluzowej.

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

- pacjenci w randomizowanym badaniu Machiels 2011 nie byli poddani zaślepieniu, co mogło mieć wpływ na wyniki raportowane w badaniu;
- 72% pacjentów ramienia BSC z badania Machiels 2011 otrzymywało metotreksat ponieważ został on dla nich zakwalifikowany jako najlepsze leczenie wspomagające. Metotreksat jest refundowany w Polsce w leczeniu NPGS, zatem nie może być uznany jako komparator (BSC) na potrzeby niniejszej analizy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt 3 cykli terapii niwolumabem jednego pacjenta wynosi ██████████ zł brutto (6 fiolek).

W 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

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że rocznie populacja chorych ze wskazaniem rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8) z przerzutami do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi mogłaby wynieść 3-30 osób.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 3 do 30 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego przy 3 cyklach leczenia będą wynosić od [REDAKTOWANO] zł do [REDAKTOWANO] zł brutto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM) 2017
- United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines (UKNMG) 2016

W wytycznych hiszpańskich SEOM 2017 podkreślono, że pacjenci z nawrotem lub przerzutami, którzy stosowali chemioterapię w leczeniu nowotworu lokoregionalnego, u których nastąpiła progresja w ciągu do 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny, a należy u nich rozważyć skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem lub leczenie drugiej linii obejmujące immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem (silniejsza rekomendacja dla niwolumabu). W razie przeciwwskazań do immunoterapii zaleca się stosowanie taksanów, metotreksatu, cetuksymabu lub gemcytabiny.

W wytycznych brytyjskich UKNMG 2016 nie odnaleziono zaleceń na temat zastosowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

Wytyczne NCCN 2018 zalecają niwolumab w nawrocie lub przerzutach raka płaskonabłonkowego zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie lub po chemioterapii zawierającej platynę (w oparciu o dowody kategorii 1 – wysokiej jakości). W drugiej linii leczenia wytyczne wymieniają również pembrolizumab oraz afatynib (w oparciu o dowody kategorii 2 – niższej jakości).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3690.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8) 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 230/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8) oraz raportu nr OT.422.30.2018, „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8)”. Data ukończenia: 21 sierpnia 2018 r.