



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 31/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C18)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10mg/ml we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C18) pod warunkiem stosowania tylko w przypadku dobrego stanu funkcjonalnego (0 do 1 w skali WHO) oraz z rozpoznaną niestabilnością mikrosatelitarną.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5 letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%). Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji ww. wskazaniu.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dotyczącymi zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy pacjenta z rakiem jelita grubego, po hemikolektomii, z przerzutami do wątroby, u którego dotychczasowe leczenie obejmowało leczenie: systemowe wg schematu FOLFIRI (folinian wapnia, oksaliplatyna, fluorouracyl), II rzutu wg schematu FOLFOX z bewacyzumabem, III rzutu kepecytabiną z mitomycyną, IV rzutu triflurydyną z typiracylem (w trakcie leczenia). Potwierdzono mutacje w genie KRAS i niestabilność mikrosatelitarną (MSI-H - ang. microsatellite instability-high).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono publikacje Overman 2017, w której opisano wyniki badania II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego, u chorych z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem



(opisywane badanie Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym, cechującym się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną).

Wśród 74 pacjentów, na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł $ORR = 31,1\%$ [95% CI: 20,8; 42,9], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82]. Wśród 74 pacjentów włączonych do badania u 53 pacjentów potwierdzono występowanie niestabilności satelitarnej (MSI-H) – w tej grupie obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2], u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową $ORR = 35,8\%$ [95% CI: 23,1; 50,2].

Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR), leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekanem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) (kategoria 2A).

Według ankietowanych ekspertów klinicznych brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się również, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a jedynie poprawa jakości życia lub zapobieganie przedwczesnemu zgonowi.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 73 (98,6%) pacjentów w badaniu, w tym u 52 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem. U 39,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, u 40,5% stopnia 3 oraz u 13,5% stopnia 4. Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią niwolumabem wystąpiły u 9 pacjentów (12%) i obejmowały niewydolność nadnerczy, podwyższone poziomy ALAT, zapalenie okrężnicy, biegunkę, zapalenie żołądka, zapalenie jamy ustnej, ostre uszkodzenie nerek, ból lub zapalenie stawów. W związku z progresją choroby lub z nieokreślonej przyczyny zmarło 23 pacjentów (31,1%). Do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku zmarło 12 pacjentów (13,5%). Żaden zgon nie został powiązany z toksycznym działaniem niwolumabu.

Według ChPL do działań niepożądanych niwolumabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. FDA w 2017 roku zarejestrowała niwolumab do leczenia dla zaawansowanych raków jelita grubego po przebytym leczeniu opartym na fluorouracylu. W opinii ankietowanych ekspertów klinicznych leczenie to wydaje się wartościowym. Brak badań 3 fazy porównujących stosowanie niwolumabu do leczenia objawowego, co uniemożliwia bardziej wiarygodne wnioskowanie o przewadze korzyści nad ryzykiem, szczególnie, że pacjent leczony był już wcześniej innym przeciwciałem (bewacyzumabem).

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Opdivo (6 podań po 240 mg co 2 tygodnie; 6 fiolek po 4 ml, 12 fiolek po 10 ml, 10 mg/ml) wyniesie [REDAKT] brutto.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Keytruda (pembrolizumab), którym koszt 3-miesięcznej terapii wynosi 135 196,24 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

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

Zdaniem ekspertów klinicznych populacja docelowa wynosi kilkudziesięciu do 100 chorych rocznie (brak jest jednak odpowiednich rejestrów i wiarygodnych danych). Szacowane koszty rocznej terapii niwolumabem są wysokie i wynoszą [REDAKT] (przy 20 pacjentach) do [REDAKT] (przy 100 pacjentach), są jednak kilkukrotnie niższe od kosztów terapii pembrolizumabem.

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

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Keytruda (pembrolizumab). Wytyczne NCCN 2019 zalecają stosowanie niwolumabu ± ipilimumabu lub pembrolizumabu u pacjentów z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR).

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania

nr: OT.422.7.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18)”. Data ukończenia: 12 lutego 2020 r.

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 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 Pharma EEIG.