



## Opinia nr 25/2018

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 gardła (ICD-10: C14.0) 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: rak gardła (ICD-10: C14.0) 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 rak gardła (ICD-10 C 14.0).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast odnalezione 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, w którym jedynie 38% pacjentów miało umiejscowiony nowotwór w okolicy gardła.

#### 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 gardła (ICD-10: C14.0) 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 i afatynibem. 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 gardła (ICD-10: C14), 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 umożliwił 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. Jedynie u 38% pacjentów uczestniczących w tym badaniu nowotwór umiejscowiony był w częściach gardła (innych niż nosogardło);

- 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*

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 z alutimumabu 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 miesięcznej terapii niwolumabem jednego pacjenta wynosi ██████████ zł brutto. Koszt 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). 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 (docetakselem, 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 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2916.2018.1.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.