



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 278/2018 z dnia 22 października 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg, we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak migdałka podniebiennego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym części ustnej gardła (46%). W 90% jest pochodzenia płaskonabłonkowego. 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). Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od etiologii nowotworu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Do analizy zdecydowano się włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną nivolumabu z klasyczną chemioterapią paliatywną w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym raka migdałka. Ponieważ chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianego leku w ocenianym wskazaniu, przedstawiono jedynie wyniki dla NIWO. Dla porównania zaprezentowano wyniki ramienia BSC z badania Machiels 2011, w którym porównywano skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym NPGS oraz wyniki dla pembrolizumabu z randomizowanego



badania Keynote 040 w nieoperacyjnym/przerzutowym raku głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia na bazie platyny.

W badaniu Checkmate 141 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7 - 8,8), a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS wg. RECIST 1.1) wyniosła 2 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,1). Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu Checkmate 141 wskazują na pogorszenie (zmiany nieistotne klinicznie) w domenach oceniających wpływ na jakość życia nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych oraz zdrowia ogólnego. 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.

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

W badaniu Keynote 040 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca (95% CI: 6,5 - 9,4), a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 2,1 miesiąca (95% CI: 2,1 - 2,3) wg. skali RECIST 1.1 oraz 3,5 miesiąca (95% CI: 3,1 - 4,4) wg. zmodyfikowanej skali RECIST 1.1. W badaniu Keynote 040 nie badano jakości życia pacjentów.

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z komparatorem, czyli najlepszym leczeniem wspomagającym. Należy również wziąć pod uwagę, że populacja Checkmate 141 jest znacznie szersza niż wnioskowane wskazanie (u 38% pacjentów uczestniczących w tym badaniu w ramieniu niwolumabu nowotwór umiejscowiony był w gardle, ale nie odnaleziono informacji u jakiej części pacjentów rozpoznano nowotwór migdałka podniebiennego). Podobne ograniczenie dotyczy badania Keynote 040.

Zestawienie wyników dla niwolumabu z wynikami dla pembrolizumabu sugeruje, że przeżycie całkowite pacjentów z nowotworami głowy i szyi po zastosowaniu NIWO jest krótsze niż po zastosowaniu PEMB (mediana OS 7,7 miesiąca vs 8,4 miesiąca), przy podobnej medianie PFS ocenianego wg. kryteriów RECIST 1.1. (2 vs 2,1 miesiąca). Z odnalezionych danych (Ghi 2017) wynika, że w badaniu Checkmate 141 uczestniczyło więcej niż w Keynote 040 pacjentów leczonych ≥ 2 liniami leczenia (56% vs 29%), co może sugerować, że pacjenci leczeni NIWO byli w gorszym stanie zdrowia niż pacjenci leczeni

PEMB. Opublikowane dane nie w pełni pozwalają jednak porównać obie badane grupy.

Bezpieczeństwo stosowania

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.

Zdarzeniami niepożądanymi, które występowały najczęściej wśród pacjentów leczonych BSC w badaniu Michels 2011 były: anemia, gorączka, utrata wagi, ból głowy, hipomagnezemia, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, zapalenie oskrzeli i zapalenie błony śluzowej.

W badaniu Keynote 040 w ramieniu pembrolizumabu odnotowano 181/246 (74%) zgonów z dowolnej przyczyny, w tym u 5/246 (2%) pacjentów jako wynik zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 110/246 (45%), a 28/246 pacjentów (11%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

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. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto leczenie paliatywne (BSC) oraz terapię pembrolizumabem, który we wnioskowanym wskazaniu został niedawno zarejestrowany na terenie UE (nie jest refundowany). Zrezygnowano z przedstawiania kosztów terapii paliatywnej ponieważ obejmuje ona leczenie przeciwbólowe i przeciwdepresyjne, które najczęściej stosuje się również przy immunoterapii w zaawansowanym raku narządów głowy i szyi. Przedstawiono jedynie porównanie kosztów terapii niwolumabem i pembrolizumabem. Należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazanie leku Keytruda (pembrolizumab) jest zawężone względem wskazania Opdivo i dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD L1 z TPS (ang. tumour proportion score) $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej.

Koszt terapii, wg informacji zawartych we wniosku MZ, obejmuje podanie 12 fiolek leku Opdivo. We wniosku nie wskazano uzasadnienia ceny leku, aczkolwiek jest ona wyższa zarówno od obowiązującej ceny hurtowej brutto wg Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku, jak i ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL za pierwsze półrocze 2018 roku. Cena ta jest również wyższa

od ceny leku proponowanej przez wnioskodawcę w AWA Opdivo 2018 oraz od cen Opdivo z ostatnich zleceń RDTL ocenianych w Agencji w 2018 roku we wskazaniach: raka języka i raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C02.8 i ICD 10: C32.8). W związku z tym, że zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa, w ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia w wariantcie ceny leku Opdivo wg aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku.

Cenę pembrolizumabu przyjęto również wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za pierwsze półrocze 2018 roku.

Koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie około 80,5 tys. złotych przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 58,8 tys. złotych. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem 1 pacjenta wyniesie ok. 135 tys. złotych wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz około 55,5 tys. złotych na podstawie ceny wg komunikatu DGL.

W przypadku uwzględnienia dawkowania wg ChPL Opdivo (240 mg niwolumabu co 2 tygodnie) koszty 3 miesięcznej terapii wzrastają do 70,5 tys. złotych przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 96,6 tys. złotych.

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

Populację docelową oszacowano na podstawie danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2015-2017 (przyjęto wartość średnią). Do obliczeń wariantu podstawowego AWB przyjęto liczbę pacjentów, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne refundowane opcje leczenia we wnioskowanym wskazaniu, czyli byli leczeni co najmniej 1 schematem refundowanej w Polsce chemioterapii oraz otrzymali radioterapię (6 osób). W wariantcie maksymalnym uwzględniono pacjentów, którzy byli leczeni jedynie refundowaną w Polsce chemioterapią (77 osób).

Ponieważ cena przyjęta we wniosku MZ przekracza cenę z aktualnego Obwieszczenia MZ, wyniki AWB obliczono na podstawie ceny z Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku. W związku z tym, iż 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).

Przy założeniu, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym wyniesie około 1,9 mln złotych w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnie z wnioskiem MZ oraz około 2,3 mln złotych w przypadku nowego, niezależnego od masy ciała dawkowania. W wariantcie maksymalnym koszty te wyniosą odpowiednio 24,8 mln złotych oraz 29,8 mln złotych.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną polską rekomendację oraz 4 zagraniczne. W wytycznych polskich PTOK 2013 wskazano, że u większości chorych jedyną metodę leczenia NPGS stanowi chemioterapia i radioterapia. Również w wytycznych zagranicznych podstawową rekomendowaną terapią w zaawansowanych stadiach raka głowy i szyi (III-IV) jest chemioterapię w połączeniu z radioterapią.

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. W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, karboplatyna, 5 fluorouracyl, metotreksat, cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid, doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, etopozyd, bleomycyna, paklitaksel i docetaksel. Dodatkowo cetuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego w I linii leczenia w skojarzeniu z radioterapią.

Wytyczne NCCN 2018 w II lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS rekomendują leki stosowane w I linii lub ich kombinację. W dalszych liniach leczenia rekomendowane są również niwolumab, pembrolizumab oraz afatynib. Niwolumab jest wskazany przez rekomendację Prescrire 2017 jako opcja terapeutyczna u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po terapii opartej na pochodnych platyny.

Pembrolizumab został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków we wrześniu 2018 roku w leczeniu nowotworów głowy i szyi u pacjentów z ekspresją PD L1 TPS \geq 50%. Ma on jednak słabszą rekomendację NCCN niż NIWO w tym wskazaniu, co może wynikać z oparcia rekomendacji na wynikach badania Keynote-028, w którym populacja pacjentów z NPGS wynosiła tylko 27 osób. Z analizy referencji wytycznych NCCN 2018 wynika, że nie uwzględniają one wyników, które zostały opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego badania Keynote 040 – wielośrodkowego,

randomizowanego badania z grupą kontrolną, gdzie oceniano skuteczność pembrolizumabu w populacji 495 pacjentów z NPGS.

Afatynib, podobnie jak pembrolizumab, ma słabszą od niwolumabu rekomendację w wytycznych NCCN 2018, a dodatkowo nie jest zarejestrowany w UE w ocenianym wskazaniu, w związku z czym nie może stanowić komparatora dla niwolumabu.

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.

Jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną (BSC) oraz jako komparator dodatkowy terapię pembrolizumabem, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1 \geq 50%.

Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach. W czerwcu 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwo w leczeniu raka jamy ustnej. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”. Opinia dotyczyła zatem pacjentów z nowotworami złośliwymi migdałka (C09). Lek otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka, zaproponowanego przez wnioskodawcę. W uzasadnieniu rekomendacji podkreślano wyższą skuteczność niwolumabu względem klasycznej chemioterapii, wykazaną w badaniu Checkmate 141 oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych.

W 2018 roku lek ten był oceniany w ramach zlecenia RDTL we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8). Rekomendacje RP, jak i Prezesa AOTMiT, dotyczące leczenia raka gardła i raka gardła dolnego były pozytywne, jedynie we wskazaniu raka nosogardła (C11.8) rekomendacja była negatywna. Uzasadnienia rekomendacji pozytywnych oparte były na korzystnych wynikach badania Checkmate 141, oceniającego stosowanie niwolumabu, w porównaniu z klasyczną chemioterapią w nowotworach złośliwych głowy i szyi. Z badania tego

wyłączano pacjentów z rakami nosogardła, stąd negatywna rekomendacja w tym wskazaniu.

Dodatkowo, w 2017 oraz 2018 roku Opdivo było oceniane w ramach RDTL we wskazaniach: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0), nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8), rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, w których otrzymało pozytywne rekomendacje zarówno Prezesa Agencji, jak i Rady Przejrzystości. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, zastosowanie niwolumabu może wydłużyć życie i opóźnić pogorszenie jego jakości.

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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.41.2018 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0)”. Data ukończenia: 17 października 2018 r.