



Opinia nr 46/2018

z dnia 24 października 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 100 mg, we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) 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 100 mg, we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) 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 migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0).

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.

Warto także zwrócić uwagę, cen leku we wniosku jest wyższa zarówno od obowiązującej ceny hurtowej brutto wg Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku, jak i ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL. Należy mieć na uwadze, że koszt terapii powinien uwzględniać cenę leku nie wyższą niż z Obwieszczenia MZ.

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 100 mg, we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) 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 2018 r., poz. 1510, 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.

Rak migdałka podniebiennego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym części ustnej gardła (46%). W 90% jest pochodzenia płaskonabłonkowego.

Dane światowe wskazują, że rocznie z powodu NPGS umiera ok. 380 tys. osób. NPGS stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

W Polsce w 2013 r. zarejestrowano 2234 zachorowania na raka krtani, a 1536 osób zmarło z tym rozpoznaniem. Najczęstszym nowotworem złośliwym krtani (>95%) jest rak płaskonabłonkowy. Rak krtani stanowi ~2% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce i występuje 7-krotnie częściej u mężczyzn.

Rokowanie zależy od zaawansowania, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-90%.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne zalecają w II linii stosowanie leków rekomendowanych w I linii leczenia, które nie były dotychczas podawane lub ich kombinacje. Wytyczne NCCN 2018 w II linii leczenia NPGS rekomendują również stosowanie niwolumabu (silna rekomendacja) oraz pembrolizumabu i afatynibu.

Pembrolizumab został we wrześniu 2018 roku zarejestrowany na terenie UE w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u pacjentów dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS (ang. tumour proportion score) $\geq 50\%$. Afatynib nie jest zarejestrowany w UE w ocenianym wskazaniu, w związku z czym nie może stanowić komparatora dla niwolumabu.

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 można uznać pembrolizumab oraz najlepsze leczenie wspomagające

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 rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0), 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. Do analizy włączono 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

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

W ramach oceny skuteczności klinicznej technologii alternatywnej przedstawiono wyniki badania Machiels 2011 – randomizowanego badania typu open-label porównującego skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi. Uwzględniono wyłącznie wyniki z ramienia BSC.

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 PFS wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 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.

Podczas analizowania ww. wyników należy wziąć pod uwagę, że pacjenci w badaniu Machiels 2011 nie byli poddani zaślepieniu, co mogło mieć wpływ na wyniki raportowane w badaniu. Ponadto 72% pacjentów z ramienia BSC otrzymywało metotreksat jako najlepsze leczenie wspomagające. Metotreksat jest jednak refundowany w Polsce w leczeniu NPGS, zatem nie może być uznany jako komparator (BSC) na potrzeby niniejszej analizy.

Pembrolizumab

Badanie KEYNOTE-040 to otwarte badanie III fazy, do którego włączono 247 pacjentów do grupy otrzymującej pembrolizumab oraz 248 do grupy kontrolnej (w zależności od decyzji lekarza: docetaksel, metotrekast lub cetuksymab).

Najnowsze wyniki wskazują, że:

- mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie PEMBR wynosiła 8,4 mies. (95% CI: 6,4; 9,4), vs grupa kontrolna 6,9 mies. (95% CI: 5,9; 8,3), zaś ryzyko zgonu było mniejsze o 20%, HR(ang. hazard ratio, ryzyko względne) = 0,80 (95% CI: 0,65; 0,98).
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie PEMBR wynosiła 2,1 mies. (95%CI: 2,1; 2,3) vs 2,3 mies. (95%CI: 2,1; 2,8), zaś ryzyko progresji było mniejsze o 4%, HR=0,96 (95% CI: 0,79; 1,16) (p=0,33).

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 3830 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, NDRP, cHL lub rakiem urotelialnym przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (21%), świąd (16%), wysypka (13%), biegunka (12%) oraz nudności (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Ocena konkurencyjności cenowej

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

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 powyższym przedstawiono obliczenia kosztu stosowania niwolumabu oraz pembrolizumabu wg aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku oraz komunikatów DGL.

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.

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.

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.

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

Populację docelową oszacowano na podstawie danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2015-2017 (przyjęto wartość średnią). Do obliczeń wariantu podstawowego analizy 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).

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM) 2017
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017
- Polskie Towarzystwo Onkologii Kklinicznej (PTOK) 2013
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018
- Prescrire International 2018

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 (EMA) 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 – wieloośrodkowego, 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.

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 24.09.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4193.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg 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 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 oraz raportu nr OT.422.41.2018 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0)”. Data ukończenia: 17 października 2018 r.