

Opinia nr 4/2019

z dnia 31 stycznia 2019 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 4ml, we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka, 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 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka, 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 wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka.

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.). Mediana przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie komparatora (różnica median 2,6 miesiąca). 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 4 ml, we wskazaniu wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka 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.

Nowotwór złośliwy języka jest rzadkim nowotworem stanowiącym ok. 0,5% zachorowań u mężczyzn i 0,1% u kobiet. Zachorowania u mężczyzn są 3 razy częstsze niż u kobiet. Zachorowalność na nowotwory języka charakteryzuje się stałym poziomem u mężczyzn (około 1,6/105) i rosnącą tendencją u kobiet. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 600 przypadków, z czego 439 u mężczyzn oraz 161 u kobiet.

Najwięcej zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia. Ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe języka wzrasta z wiekiem u obu płci osiągając szczyt u mężczyzn w siódmej dekadzie życia, u kobiet pozostaje na stałym poziomie począwszy od siódmej dekady życia.

Nowotwór złośliwy języka jest przyczyną 0,7% zgonów u mężczyzn i 0,2% u kobiet. Rokowanie przerzutów nowotworowych do płuc jest najczęściej złe – większość chorych umiera w ciągu roku od ujawnienia się rozsiewu. Nieliczne długotrwałe przeżycia dotyczą nowotworów o dużej chemiowrażliwości oraz pojedynczych guzów poddanych resekcji lub radioterapii stereotaktycznej.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na fakt, że leczenie pacjentów z rakiem jamy ustnej z odległymi przerzutami z progresją jest dobierane indywidualnie w zależności m.in. od ich stanu klinicznego oraz że w zleceniu Ministra Zdrowia nie wskazano substancji czynnych stosowanych w ramach wcześniejszych chemioterapii przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla niwolumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu C78.0 (wtórny nowotwór złośliwy płuc).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. w rozpoznaniu: C78.0 aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, karboplatyna, winkrystyna, winorelbina.

Tym samym jako technologie alternatywne uznano: cetuksymab, docetaksel, paklitaksel, metotreksat, kapecytabinę, pembrolizumab, afatynib, bleomycynę.

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;
- monoterapii jest także wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji
- 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 (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami 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 obejmuje wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka, 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

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań, które oceniałyby analizowany lek we wnioskowanym wskazaniu., w związku z czym dodatkowej 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. Do badania włączono 240 pacjentów w grupie NIWO i 121 w grupie komparatora. Mediana czasu leczenia wynosiła 1,9 mies.

Skuteczność

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) dla 24 tyg. obserwacji w grupie NIWO wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7 - 8,8), zaś w grupie pacjentów leczonych terapią standardową wyniosła 5,1 miesiąca (95% CI: 4,0-6,2), HR (iloraz hazardów, ang. hazard ratio) = 0,68 (95% CI: 0,54-0,86).

Mediana przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) dla 12 tyg. obserwacji wyniosła 2 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,1) w grupie NIWO i 2,3 miesiąca w grupie komparatora (95% CI: 1,9-3,1), HR=0,89 (0,70-1,13).

Analiza danych z badania CheckMate 141, dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 24,2 miesiąca terapii, wskazała na statystycznie istotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR, iloraz szans, ang. odds ratio)=2,51; p=0,03) oraz mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54, p=0,01) w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi grupami.

Jakość życia w badaniu CheckMate 141 oceniano w oparciu o trzy kwestionariusze (w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 21 tygodni):

- EORTC QLQ C30 (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów): w grupie NIWO nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych dla żadnej z ocenianych domen. W grupie stosującej standardową terapię stwierdzono istotne klinicznie pogorszenie: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego i duszności, natomiast dla pozostałych domen zmiany były nieistotne klinicznie.
- EORTC-H&N35 (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów): w grupie NIWO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej oraz istotną klinicznie poprawę w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i w spadku masy ciała w związku z leczeniem. Natomiast w grupie stosującej standardową terapię istotne klinicznie pogorszenie jakości życia w porównaniu do stanu wyjściowego stwierdzono w zakresie: bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z żęzieniem i stosowania suplementów diety, stwierdzono też istotną klinicznie poprawę w zakresie: otwierania ust, suchości w jamie ustnej, stosowania leków przeciwbólowych, zgębnika do karmienia oraz utraty masy ciała.
- EQ-5D-3L (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 7 punktów): w grupie NIWO nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian jakości życia w porównaniu z wartościami początkowymi w wizualnej skali analogowej VAS. Natomiast w grupie stosującej standardową terapię poprawa jakości życia w skali VAS była istotna klinicznie. W obu porównywanych grupach pacjenci najczęściej zgłaszali występowanie bólu/dyskomfortu (NIWO: 56%, standardowa terapia: 86%).

Bezpieczeństwo

W badaniu CheckMate 141 w grupie NIWO raportowano 55% zgonów ogółem i 1% zgonów z powodu toksyczności leku (każdy z powodu zapalenia płuc i hiperkalcemii), natomiast w grupie stosującej terapię standardową notowano odpowiednio: 70% i 1% (z powodu związanego z leczeniem zapalenia infekcji płuc).

Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAEs), zarówno w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w 3. lub 4. stopnia, wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów stosujących NIWO niż terapię standardową (jakikolwiek stopień nasilenia odpowiednio: 62% vs 79%, 3. lub 4. stopień nasilenia odpowiednio: 15% vs 37%). Częstość występowania ciężkich TRAEs była niższa w ramieniu NIWO niż w ramieniu terapii standardowej (7% vs 15%). TRAEs były rzadszą przyczyną przerwania leczenia u pacjentów stosujących NIWO niż terapię standardową (4% vs 9%). W ramieniu NIWO 4 przypadki TRAEs (zapalenie nerek; zapalenie płuc; niekontrolowana cukrzyca, przewlekła niewydolność serca i zmęczenie; podwyższona lipaza z progresywną utratą masy ciała) spowodowały przerwanie leczenia między 1. a 2. rokiem leczenia.

Większość TRAEs wystąpiło w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii. W grupie NIWO TRAEs były raportowane u 19,5% pacjentów w pierwszych 6. miesiącach leczenia, 2,5% pacjentów w okresie od 6. do 12. miesiąca leczenia oraz u 1,7% pacjentów po 12. miesiącach leczenia. U 6 pacjentów z TRAEs w 3. stopniu nasilenia pierwszy epizod TRAEs stwierdzono po 12. miesiącach terapii: u 4 pacjentów w grupie NIWO (były to: hiperlipazemia i hiperamylazemia; hiponatremia; pogorszenie cukrzycy; zwiększenie lipazy i zmniejszenie masy ciała) oraz u 2 pacjentów stosujących terapię standardową (były to: niedoczynność tarczycy oraz zwiększone stężenie aminotransferaza asparaginianowa).

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych niwolumabu należą: neutropenia; biegunka, nudności; wysypka, świąd; uczucie zmęczenia; zwiększenie aktywności: AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny,

hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Ponadto na stronie Agencji Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) odnaleziono nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo takie jak: toksyczność oczna, obejmująca utratę widzenia (w tym ciężką utratę widzenia) i odwarstwienie siatkówki, powikłania po allogenicznym, hematopoetycznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) odnaleziono także informacje, że po zastosowaniu niwolumabu notowano przypadki: rogowiaka kolczystokomórkowego, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym hematopoetycznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

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. Również eksperci kliniczni uznają relację korzyści do ryzyka jako pozytywną.

Ograniczenia analizy

- 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, dane dotyczące subpopulacji pacjentów z rakiem jamy ustnej dotyczyły tylko punktu końcowego związanego z przeżyciem całkowitym; ponadto nie ma możliwości odniesienia wyników co do efektywności terapii w przypadku występowania przerzutów nowotworu do płuc;
- 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 analizie weryfikacyjnej Opdivo (OT.4331.6.2018 we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny));
- 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

Cetuksymab

Cetuksymab oceniono w badaniu II fazy Vermorkeń 2007, obejmującym 103 pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawracającym lub z przerzutami, po progresji na terapii opartej o platyny (nie podano szczegółów odnośnie raka języka czy przerzutów do płuc). W fazie badania, w której stosowano monoterapię cytuksymabem wskaźnik ogólnej odpowiedzi wyniósł 13%, kontroli choroby – 46%, a mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 70 dni. W fazie, w której

stosowano kombinację terapii cetuksymabu z platyną wskaźnik odpowiedzi wyniósł 0%, kontroli choroby – 26%, a mediana TTP – 50 dni. Mediana OS wyniosła 178 dni.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zdarzenia skórne, szczególnie wysypka (49%, głównie 1-2 stopnia) w fazie monoterapii. Obserwowano 1 zgon związany z leczeniem (reakcja w wyniku infuzji).

Docetaksel

Docetaksel oceniono w badaniu II fazy Catimel 1994, obejmującym 40 pacjentów z zaawansowanym i/lub nawracającym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (ok 50% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 27,5% przerzuty). Obserwowano 10 odpowiedzi częściowych i 2 – całkowite, a wskaźnik odpowiedzi wyniósł 32% (95% CI: 17-47%). Nie obserwowano różnic w odpowiedzi ze względu na chorobę miejscową i z przerzutami. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: łysienie (90%), astenia (69%) i krótko trwająca neutropenia (87% 3-4 stopnia). 54% pacjentów doświadczyło skórnych zdarzeń niepożądanych, 23% - reakcji nadwrażliwości, a 31% – obrzęku obwodowego.

W otwartym badaniu RCT II fazy Guardiola 2004 porównano docetaksel (n=37) z metotreksatem (n=20) w populacji z nawracającym rakiem głowy i szyi (ok 30% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 51% dalekie przerzuty). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy w grupie docetakselu – 27% (95% CI: 22-32%) w porównaniu do metotreksatu – 15% (95% CI: 11-19%). Mediana OS wyniosła 3,7 miesiąca w grupie docetakselu i 3,9 miesiąca w grupie metotreksatu, a mediana TTP wyniosła odpowiednio: 1,97 (zakres: 1-19) miesiąca vs 1,5 (zakres: 1-12) miesiąca. Pacjenci leczeni docetaksem doświadczyli następujących zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia: neutropenii (12,5%) z gorączką neutropeniczną u 1 pacjenta, anemii (19%), zapalenia błon śluzowych (9%) i zdarzeń związane z paznokciami (9%). W ramieniu metotreksatu pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia takich jak: anemia (15%) i zapalenie błon śluzowych (5%).

Paklitaksel

Paklitaksel oceniono w prospektywnym badaniu Grau 2009, obejmującym 60 pacjentów z nowotworem głowy i szyi nawracającym lub z przerzutami, opornych na chemioterapię opartą o platynę (ok 25% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 30% przerzuty do płuc). Częściowa odpowiedź i stabilna choroba wystąpiły u odpowiednio: 43,3% i 15% pacjentów. Mediana czasu do progresji, u osób które odpowiedziały na terapię wyniosła: 6,2 (95% CI: 3,7; 8,6) miesiąca, a mediana OS, w tej grupie pacjentów – 8,5 (95% CI: 5,7; 11,2) miesiąca (oraz 5,2 miesiąca u wszystkich pacjentów). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: leukopenia (26,6%), anemia (43,3%), zmęczenie (36,7%), łysienie (18,3%), wysypka/łuszczenie (13,3%), zakrzepowe zapalenie żył (6,7%).

Metotreksat

Metotreksat w porównaniu z gefitynibem oceniono w randomizowanym badaniu III fazy Simon 2009 (zaślepiano dawki gefitynibu), do którego włączono pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawracającym i/lub z przerzutami po radykalnej radioterapii (ok 25% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 30% przerzuty do płuc). W badaniu uwzględniono 486 pacjentów, z których 161 przydzielono do grupy metotreksatu, a 158 i 167 – odpowiednio do grupy gefitynibu w dawce 250 mg lub 500 mg/dzień. Mediana OS wyniosła 6,7 miesiąca w grupie metotreksatu oraz 5,6 lub 6,0 miesięcy w grupie gefitynibu odpowiednio 250 mg lub 500 mg. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi wyniósł 3,9% w grupie metotreksatu oraz 2,7% lub 7,6% w grupie gefitynibu 250 mg lub 500 mg. Wskaźnik poprawy jakości życia wg FACT-H&N wyniósł 6% w grupie metotreksatu oraz 13,4% lub 18% w grupie gefitynibu. Nie obserwowano niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem krwawień związanych z guzem w grupie gefitynibu (8,9-11,4%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-5 stopnia były: zapalenia błony śluzowej (10%), wzrost aminotransferaz (7,5%)

w grupie metotreksatu oraz ból nowotworowy (4,9%), zmęczenie, czy dysfagia (3,4%), w grupie gefitynibu.

W RCT Forastiere 1992 oceniono metotreksat (n=88) w porównaniu do schematów: cisplatyna+fluorouracyl (n=87) i karboplatyna+fluorouracyl (n=86) w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, miejscowo-nawracającym lub z przerzutami (nie podano szczegółów odnośnie raka języka czy przerzutów do płuc). Wskaźnik całkowitej i częściowej odpowiedzi wyniósł 10% dla metotreksatu, 32% dla schematu z cisplatyną i 21% dla schematu z karboplatyną. Mediana przeżycia była podobna w porównywanych grupach (odpowiednio: 5,6 miesiący vs 6,6 miesiąca vs 5,0 miesiąca).

Zdarzenia niepożądane hematologiczne i niehematologiczne występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie metotreksatu w porównaniu do cisplatyny+fluorouracyl. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla metotreksatu w porównaniu z karboplatyną+fluorouracyl.

Kabecytabina

Kabecytabinę oceniono w badaniu fazy II Martinez-Trufero 2010 obejmującym 40 pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, miejscowym i/lub nawracającym z przerzutami, wcześniej leczonych terapią opartą na platynie (w tym pacjenci z pierwotnym rakiem ustnej części gardła, około 30% pacjentów miało przerzuty do płuc). Mediana TTP wyniosła 4,8 (95% CI: 3,2; 6,3) miesiąca, a mediana OS – 7,3 (95% CI: 3,0; 11,6) miesiąca. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi wyniósł 24,2%. Hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 raportowano u 6 pacjentów. Najczęstszymi, niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: astenia (12,5%), zespół dłoniowo-podeszwowy (10%), zapalenie błon śluzowych (10%), dysfagia (10%) i biegunka (7,5%).

Pembrolizumab

Pembrolizumab początkowo badano w dawce 10 mg/kg podawanej co 2 tygodnie u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawracającym lub z przerzutami w badaniu fazy Ib KEYNOTE-012 (publikacja Seiwert 2016). W badaniu tym wykazano klinicznie istotne działanie przeciwnowotworowe u pacjentów z pozytywnym PD-L1. Niższą, stałą dawkę pembrolizumabu (200 mg co 3 tygodnie) oceniano w powiększonej kohorcie 132 pacjentów z nowotworem głowy i szyi nawracającym lub z przerzutami bez względu na status PD-L1 w badaniu (publikacja Chow 2016; około 45% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, nie podano odsetka dla przerzutów). W badaniu tym 82% pacjentów otrzymywało wcześniej ≥ 1 terapię systemową w kierunku nawracającej choroby lub przerzutów. W 6 miesiącu wskaźnik OS wyniósł 59%, PFS – 23%, a odpowiedzi całkowitej – 18%. Obserwowana odpowiedź wydawała się trwała, chociaż okres obserwacji był ograniczony (mediana 9 miesięcy). Biorąc pod uwagę komórki nowotworowe i odporne wskaźnik odpowiedzi u pacjentów z pozytywnym PD-L1 (\geq ekspresja) był istotnie statystycznie większy niż u pacjentów z negatywnym PD-L1 (odpowiednio: 22% vs 4%, $p=0,021$), a odpowiedzi były obserwowane bez względu na chorobę związaną z HPV lub niezwiązaną z HPV. Zdarzenia niepożądane w jakimkolwiek stopniu wystąpiły u 62% pacjentów, a w stopniu 3-4 u 9% pacjentów. Nie obserwowano żadnego zgonu związanego z leczeniem.

W badaniu fazy II KEYNOTE-055 (publikacja Bauml 2017) pembrolizumab badano u 171 dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, którzy mieli progresję po leczeniu platyną i cetuksymabem (około 58% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, nie podano odsetka dla przerzutów). Mediana PFS wyniosła 2,1 miesiąca, a mediana OS – 8 miesięcy. Całkowity wskaźnik odpowiedzi wyniósł 16% (95% CI: 11-23%), a mediana długości odpowiedzi wyniosła 8 miesięcy (zakres: 2-12 miesiąca). W czasie analizy 109 pacjentów (65%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a 26 (15%) – zdarzeń 3-4 stopnia. 7 pacjentów (4%) przerwało leczenie i miał miejsce 1 zgon związany z leczeniem.

Afatynib

Afatynib oceniono w badaniu otwartym RCT LUX-Head & Neck 1 (publikacja Machiels 2015) obejmującym dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawracającym i/lub z przerzutami, na lub po progresji na chemioterapię opartą o platyny (ok 32% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 48% przerzuty do płuc). Do badania włączono 483 pacjentów, z których 322 przydzielono do grupy afatynibu, a 161 do – metotreksatu. Po medianie okresu obserwacji 6,7 miesiąca (IQR: 3,1; 9,0) mediana PFS była dłuższa w grupie afatynibu niż w grupie metotreksatu (2,6 miesiąca [95% CI: 2,0; 2,7] vs 1,7 miesiąca [95% CI: 1,5; 2,4]; HR=0,80 [95% CI: 0,65; 0,98, p=0,030]. Mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI: 6,1; 7,7) w grupie afatynibu i 6,0 miesiąca (95% CI: 5,2; 7,8) w grupie metotreksatu (HR=0,96 [95% CI: 0,77; 1,19], p=0,70). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 związanymi z leczeniem były: wysypka lub trądzik (odpowiednio w grupie afatynibu: 31/320 [10%] vs w grupie metotreksatu: 0/160 [0%]), biegunka (9% vs 2%), zapalenie jamy ustnej (6% vs 8%), zmęczenie (6% vs 3%) i neutropenia (<1% vs 7%); poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 44 (14%) pacjentów w grupie afatynibu i 18 (11%) w grupie kontrolnej.

Bleomycyna

W wytycznej polskiej nie podano dokładnych danych, na podstawie których można byłoby zidentyfikować badanie, w którym oceniono bleomycynę. Mimo to w tejże wytycznej podano, że po leczeniu monoterapią odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił ok 20%. W ChPL Bleomedac podano, że bardzo częstymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) były: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (najcięższym było śródmiąższowe zapalenie płuc), zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, natomiast częstymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Ocena konkurencyjności cenowej

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

Koszty sześciu tygodni terapii produktem leczniczym Opdivo oszacowany w oparciu o cenę z aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 48 299,76zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny we wrześniu 2018 roku wynoszą 32 883,48 ..

Koszty sześciu tygodni leczenia terapiami alternatywnymi wynoszą odpowiednio (oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej):

- Erbitux (cetuksymab) - 14 781,69 zł
- Docetaxel Ebewe / Accord (docetaksel) - 585,14-1 287,32 zł
- Paclitaxel Kabi / Ebewe / Accord, Sindaxel (paklitaksel) - 374,49-2 812,50 zł
- Methotrexat-Ebewe (metotreksat) - 32,77 zł
- Capecitabine Accord / Actavis / Glenmark, Ecansya, Symloda, Xeloda (kapecytabina) - 1 060 zł
- Keytruda (pembrolizumab) – 67 598,12zł
- Giotrif (afatynib) - 12 502,35 zł
- Biomedac (bleomycyna) - 234,06-2 457,60 zł.

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

Z uwagi na niepewność oraz rozbieżności w oszacowaniach ekspertów klinicznych co do możliwej liczby pacjentów, przedstawiono koszt terapii na jednego pacjenta.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na ok. ██████ zł na podstawie aktualnej listy refundacyjnej oraz na ok. ██████ zł na podstawie realnej ceny produktu leczniczego Opdivo we wrześniu 2018 roku.

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;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010.

We wszystkich wytycznych zaleca się zastosowanie chemioterapii, w dwóch z nich użycie najlepszego leczenia wspomagającego, a w jednej z nich – najnowszej amerykańskiej – udział w badaniu klinicznym (preferowane postępowanie). W najnowszej wytycznej amerykańskiej w ramach chemioterapii w kolejnych liniach leczenia zaleca się zastosowanie: leków z I linii w skojarzeniu lub monoterapii, niwolumabu, pembrolizumabu lub afatynibu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.01.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6495.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 4 ml 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 22/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka; oraz raportu nr OT.422.2.2019, „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 23 stycznia 2019 r.