

Opinia nr 5/2019

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: rak języka (ICD-10: C01), 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: rak języka (ICD-10: C01), 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 języka (ICD-10: C01).

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.

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 rak języka (ICD-10: C01) 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 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.

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami języka w ciągu pierwszej dekady XXI w. w Polsce nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 22,7% do 28,0%, u kobiet z 43,3% do 45,8%.

Alternatywne technologie medyczne

W Polsce w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, karboplatyna, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina. Ponadto w ramach programu lekowego B.52 w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie refundowany jest cetuksymab.

Jak wskazali eksperci kliniczni u pacjentów chorych na płaskonabłonkowego raka języka po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Eksperci wskazali, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.

Wytyczne NCCN oraz NICE w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny, zalecają stosowanie niwolumabu. Ponadto wytyczne NCCN wskazują również na możliwość zastosowania innego zarejestrowanego w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi leku – pembrolizumabu.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną, zwaną również najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy pembrolizumab, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1 \geq 50%.

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 języka (ICD-10: C01), 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 (poza wynikiem dot. przeżycia całkowitego w subpopulacji z rakiem języka). Do badania włączono 240 pacjentów w grupie NIWO. Okres obserwacji wynosił 51 miesięcy.

Skuteczność

W badaniu Checkmate 141 w subpopulacji pacjentów z rakiem języka w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 28% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem jamy ustnej, w tym rakiem języka (HR=0,72; 95%CI: 0,52; 0,99) w porównaniu do terapii standardowej.

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) pacjentów leczonych niwolumabem (całkowita populacja badania) 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.

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 kliniczne pogorszenie jakości życia w porównaniu do stanu wyjściowego stwierdzono w zakresie: bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z użęciem 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 (dla 12 tyg. obserwacji) w grupie NIWO raportowano 55% zgonów ogółem i 1% zgonów z powodu toksyczności leku (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) (24 tyg. obserwacji) w grupie NIWO, wyniósł 62% w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz 15% w 3. lub 4. stopniu.

Częstość występowania ciężkich TRAEs w ramieniu NIWO wyniosła 7% i przyczyną przerwania leczenia u 4%. 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.

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 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

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem.

- 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 języka dotyczyły tylko punktu końcowego związanego z przeżyciem całkowitym;
- 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 immuno-onkologicznych, 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

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, metotreksat lub cetuksymab).

Najnowsze wyniki wskazują na medianę przeżycia całkowitego (OS) w grupie PEMBR wynoszącą 8,4 mies. (95% CI: 6,4; 9,4), vs grupa kontrolna 6,9 mies. (95% CI: 5,9; 8,30 analiza wskazuje na istotnie statystycznie mniejsze o 20% ryzyko zgonu w grupie PEMBR, HR (ang. hazard ratio, ryzyko względne) = 0,80 (95% CI: 0,65; 0,98).

W przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS) odnotowano mniejsze o 4% ryzyko progresji w grupie PEMBR (wynik nieistotny statystycznie), HR=0,96 (95% CI: 0,79; 1,16) (p=0,33). Mediana PFS w grupie PEMBR wynosiła 2,1 mies. (95%CI: 2,1; 2,3) vs 2,3 mies. (95%CI: 2,1; 2,8).

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.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (13%), wysypka (8%), niedoczynność tarczycy (15%)

Ocena konkurencyjności cenowej

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

Koszty sześciu tygodni (3 cykle terapii) terapii produktem leczniczym Opdivo oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 48 299,76 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny leku we wrześniu 2018 roku wynoszą 28 979,82 zł.

Koszty sześciu tygodni leczenia produktem leczniczym Keytruda (pembrolizumab) oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 67 598,08 zł. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny we wrześniu 2018 roku wynoszą 27 703,46zł.

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

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że rocznie populacja chorych z wnioskowanym wskazaniem mogłaby wynieść 10 - 30 osób.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na 4,2 – 12,6 mln zł na podstawie aktualnej listy refundacyjnej oraz na 2,5 – 7,5 mln zł na podstawie realnej ceny produktu leczniczego Opdivo we wrześniu 2018 roku.

Należy mieć na uwadze, że ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego, została oparta o opinię eksperów. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na weryfikację dokonanych oszacowań.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2008, 2017, 2018.

Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny jest rekomendowany w wytycznych NCCN 2018 oraz NICE 2017. Wytyczne NICE zalecają ograniczenie stosowania leku do sytuacji gdy progresja choroby wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii oraz rekomendują przerwanie terapii po 2 latach ciągłego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby.

W wytycznych ESMOz 2010 r. wskazano, że w wybranych przypadkach pacjentów z miejscowym nawrotem choroby rozważona może być operacja lub ponowna radioterapia, jednakże dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna (np.: cetuksymab z cisplatyną lub karboplatyna z 5-fluorouracylem, monoterapia jednym z powyższych leków, metotreksat).

Również w wytycznych PTOK 2013 podano, iż niewielu chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi kwalifikuje się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Wśród rekomendowanych leków znalazły się: cisplatyna, taksany, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna i fluorouracyl w monoterapii lub skojarzeniu. Wskazano również na możliwość zastosowania schematu PF (skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym) z cetuksymabem. Jednakże w wytycznych zaznaczono, że schematy chemioterapii z cisplatyną są wysoce toksyczne, w związku z czym mogą być one stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem.

Wytyczne NCCN 2018 w II lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS rekomendują monoterapię lekami stosowanymi w I linii leczenia lub terapię skojarzoną tymi lekami (cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl, metotreksat, cetuksymab, kapecytabina). Ponadto w II i dalszych liniach leczenia, w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po terapii opartej na związkach platyny rekomendowane oprócz niwolumabu (siła zaleceń 1) są pembrolizumab (siła zaleceń 2B) oraz afatynib (siła zaleceń 2B).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.01.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6431.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), 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 23/2019 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: rak języka (ICD-10: C01) oraz raportu nr OT.422.4.2019, „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak języka (ICD-10: C01)”. Data ukończenia: 24 stycznia 2019 r.