



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 213/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)

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 à 10 mg/ml (4 ml) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0), u pacjentów z rakiem przedniej części dna jamy ustnej, po leczeniu chirurgicznym i cisplatyną, 5-FU oraz po radioterapii.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak jamy ustnej, najczęściej typu płaskonabłonkowego, obejmuje zmiany zlokalizowane w obrębie ruchomej części języka oraz dna jamy ustnej. Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, co związane jest z bogatym unaczynieniem chłonnym. Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi. Zdaniem ekspertów klinicznych, nowotwory zlokalizowane w obrębie jamy ustnej prowadzą do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia.

Wśród wskazań rejestracyjnych leku Opdivo znajduje się leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny. Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Opdivo był już wielokrotnie przedmiotem oceny w Agencji, również w nowotworach płaskonabłonkowych o pierwotnym umiejscowieniu w jamie ustnej. Opinie Rady Przejrzystości jak i rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia ww. wskazaniach były pozytywne.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań niwolumabu uwzględniających wyłącznie pacjentów z rakiem jamy ustnej pochodzenia płaskonabłonkowego. W związku z powyższym do analizy zdecydowano włączyć jedno randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (N=361). W badaniu Checkmate 141 porównano efektywność niwolumabu ze standardową chemioterapią: metotreksatem, cetuksymabem lub docetakselem, zgodnie z wyborem lekarza. W badaniu 45,0% pacjentów z grupy niwolumabu oraz 55,4% z grupy kontrolnej miało zdiagnozowany nowotwór jamy ustnej.

W badaniu Checkmate 141, dla subpopulacji z rakiem jamy ustnej, przedstawiono korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS - overall survival) – terapia niwolumabem skutkowała statystycznie istotną, 28% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów z rakiem jamy ustnej (HR=0,72). Po 24 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo stosowania

We wspomnianym wyżej badaniu odnotowano 2 związane z zastosowanym leczeniem zgony w grupie niwolumabu oraz 1 zgon w grupie standardowej terapii. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 17% chorych leczonych niwolumabem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również bieżącego wskazania.

Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC) oraz pembrolizumab. Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie stosowane w ramach najlepszej terapii wspomagającej odstąpiono od szacowania kosztów BSC. Oszacowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Opdivo dla pojedynczego pacjenta z analizowanej populacji, przy uwzględnieniu cen z DGL, [REDACTED] do szacunkowych kosztów drugiego komparatora, jakim jest pembrolizumab.

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

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach.

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Lek otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości (SRP 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r.) jak i Prezesa AOTMiT (REK 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018r.), pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę. Do chwili obecnej program lekowy, w którym miałyby być zastosowany nie jest refundowany. Z uwagi na niewielką liczbę chorych zidentyfikowanych w bazie danych NFZ w latach 2014 – 2018 o charakterystyce odpowiadającej wskazaniu ze zlecenia MZ, wpływ na sumaryczne wydatki podmiotu zobowiązanego będzie zatem, pomimo wysokich kosztów leku, stosunkowo mały.

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

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi. W wytycznych polskich PTOK z 2014 r. podano, że podstawowym postępowaniem w przypadku niepowodzeń miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych jest próba ratującego leczenia chirurgicznego oraz radioterapia, jednakże niewielu chorych kwalifikuje się do tej terapii. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia.

Najnowsze z odnalezionych publikacji – wytyczne NCCN v.2 z 2019 r. w drugiej lub kolejnej linii leczenia zaawansowanych płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi innych niż rak nosogardła w pierwszej kolejności rekomendują immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem. Oba leki są zalecane w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny i mają tą samą siłę zaleceń (kategoria 1).

W opinii ekspertów klinicznych u pacjentów chorych na płaskonabłonkowe nowotowory jamy ustnej, w przypadku wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Eksperti wskazali, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjenta wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto pembrolizumab oraz brak aktywnego leczenia, przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. best supportive care).

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku Opdivo (nivolumab) w leczeniu raka jamy ustnej jest jego skuteczność kliniczna.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Rafał Niżankowski

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.422.48.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jamy ustnej (ICD-10: C04.0)”. Data ukończenia: 10 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.