



Opinia nr 74/2019

z dnia 12 września 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9), 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9), 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 krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9).

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. w populacji ogólnej). 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.

Należy zaznaczyć, że od 1 września 2019r. niwolumab został objęty refundacją 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), w ramach programu lekowego B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, w związku z czym należy w pierwszej kolejności rozważyć możliwość leczenia pacjentów z omawianym wskazaniem w ramach programu lekowego.

Przedmiot zlecenia



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 40 mg (fiołka 4 ml, 10 mg/ml) we wskazaniu rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9) 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 2019 r., poz. 1373 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 krtani należy do nowotworów złośliwych lokalizujących się w obrębie głowy i szyi. Najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy (95% raków krtani). Rak krtani umiejscowiony jest z reguły na strunach głosowych (60–75% guzów) lub powyżej strun (25–40%). Najrzadsza lokalizacja to obszar poniżej strun głosowych (mniej niż 5%).

W wyniku rozwoju procesu nowotworowego może dojść do powstawania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Występowanie przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych jest związane z pierwotną lokalizacją guza. Poszczególne obszary krtani mają różnie rozwinięte unaczynienie chłonne. Dlatego, gdy rak krtani umiejscowiony jest w górnym pięttrze krtani, przerzuty do węzłów chłonnych występują bardzo często (u 50–60% chorych), natomiast najrzadziej dochodzi do ich powstawania, gdy rak zlokalizowany jest w okolicy głośni (4–10% chorych).

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka krtani jest palenie tytoniu. Zwiększa ono ryzyko zachorowania 30-krotnie. Niezwykle rzadko choroba spotykana jest u osób niepalących. Do rozwoju nowotworu przyczynia się również częste spożycie wysokoprocentowego alkoholu. Oba czynniki (alkohol i tytoń) działające jednocześnie powodują wzrost ryzyka 330-krotnie.

W Polsce każdego roku odnotowuje się około 2400 nowych zachorowań; około 1600 Polaków i Polek każdego roku umiera z powodu raka krtani. Liczba zachorowań na raka krtani stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w naszym kraju. Występuje znacznie częściej u mężczyzn (17:1), z reguły po 40. roku życia.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne NCCN oraz NCI w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny, zalecają stosowanie niwolumabu. Ponadto wytyczne 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 krtani z rozsiewem do płuc, co jest wskazaniem węższym niż wskazanie zarejestrowane wymienione powyżej 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 tygodni.

Skuteczność

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).

W badaniu w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 21% zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem krtani w porównaniu ze standardową terapią (HR=0,79; 95%CI: 0,41; 1,54), różnice nie były istotne statystycznie.

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 dokumencie 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 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 (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).

Pomimo wysokich odsetków zgonu w obydwu grupach, w grupie NIWO ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie KCP. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z powodu toksyczności leku – w obydwu grupach odsetek wynosił 1%.

Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) (24 tyg. obserwacji) w grupie NIWO, wynosił 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 nowego dawkowania niwolumabu (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi (480 mg co 4 tygodnie).

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA) odnaleziono także informacje, że po zastosowaniu niwolumabu notowano przypadki: ryzyka wystąpienia hipokalcemii i innych objawów niedoczynności przytarczyc, twardziny, hipoparatyroidyzmu, rogowiaka kolczystokomórkowego, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Opdivo (niwolumab). Najczęściej odnotowywano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

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. W badaniu CheckMate 141 niwolumab porównano z chemioterapią jednym z leków: metotreksat, docetaksal lub cetuksymab, które nie stanowią technologii alternatywnej dla niwolumabu w niniejszej analizie, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla ramienia niwolumabu.
- 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 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).

W badaniu Keynote 040 odnotowano statystycznie istotne mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) dowolnego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub 4. w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu ze standardową terapią, odpowiednio RR (ryzyko względne)=0,75, p<0,01; RR=0,37, p<0,01. Wśród TRAE występujących u co najmniej 15% pacjentów w jednej z grup, w grupie leczonych pembrolizumabem statystycznie istotnie rzadziej występowała wysypka niż w grupie kontrolnej (RR=0,53, p=0,02).

Natomiast w grupie leczonych pembrolizumabem statystycznie istotnie częściej występowała niedoczynność tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną (RR=3,91, p<0,01).

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 (6 tygodni) niwolumabem jednego pacjenta wynosi [REDAKT] PLN netto ([REDAKT] PLN brutto).

Koszty 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Opdivo oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą 112,7 tys. PLN (brutto). Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny leku (zgodnie z informacjami Departamentu Gospodarki Lekami NFZ – dalej DGL) w 2019 roku wynoszą 67,6 tys. PLN (brutto).

Koszty koszt 3-miesięcznej terapii (6 tygodni) pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie: 169,0 tys. PLN (200 mg co 3 tyg.) lub 202,8 tys. PLN (400 mg co 6 tyg.) przyjmując cenę hurtową brutto z Obwieszczenia MZ oraz 69,3 tys. PLN (200 mg co 3 tyg.) lub 83,2 tys. PLN (400 mg co 6 tyg.) przyjmując ceny realne wg komunikatu DGL.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego (200 osób) oraz szacunków opartych na danych przedstawionych w analizie wpływu na budżet przedstawionej do wniosku refundacyjnego: Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny([REDAKT]).

Koszt leczenia niwolumabem wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- [REDAKT] (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- [REDAKT] (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

Natomiast roczny koszt leczenia niwolumabem wyniesie

- [REDAKT] (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- [REDAKT] PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014
- National Cancer Institute (NCI) 2019

Dokument NCCN 2019 i NCI 2019 wymieniają niwolumab jako jedną z opcji leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka krtani. Wytyczne PTOK 2014 wymieniają różne schematy chemioterapii oraz

skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią jako opcje terapeutyczne. Należy mieć na uwadze, iż preparat Opdivo (nivolumab) został zarejestrowany w czerwcu 2015 roku, więc po dacie wydania rekomendacji PTOK.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4318.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 40 mg (fiolka 4 ml, 10 mg/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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 285/2019 z dnia 9 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9), oraz raportu nr OT.422.71.2019 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9)”. Data ukończenia: 4 września 2019 r.