



Opinia nr 89/2019

z dnia 25 października 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wnioskowana technologia jest podobna do już ocenionej w ramach zlecenia dotyczącego efektywności klinicznej niwolumabu u pacjentów z postacią oporną chłoniaka Hodgkina, u których nie można zastosować procedury auto-HSCT. W ramach realizacji tego zlecenia zidentyfikowano jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, I fazy – Ansell 2015. Do badania włączano 23 pacjentów z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub opornym HL, z co najmniej jedną zmianą większą niż 1,5 cm. Z czego u 3 pacjentów nie przeprowadzono auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem vedotin. W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących wnioskowanego wskazania.



Wyniki skuteczności z badania Ansell 2015 przedstawiono jedynie dla podgrupy trzech pacjentów, u których nie przeprowadzono auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem. Zgodnie w przedstawionych wynikami wśród tych pacjentów odsetek odpowiedzi wyniósł 100% [95%CI: 29; 100], wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź częściową na leczenie. Zakres przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wyniósł 32-55 tygodni (nie osiągnięto mediany).

W ramach odnalezionych wytycznych klinicznych odnoszących się do pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym HL, którzy nie mogą mieć przeszczepu zalecono użycie leków CPI (inhibitorów punktu kontrolnego) tj. pembrolizumabu lub niwolumabu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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.).

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, że wskazanie dotyczy populacji pacjentów, u których zastosowano brentuksymab vedotin.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin Lymphoma/HL, Hodgkin Disease/HD*, chłoniak ziarnicy, ziarnica złośliwa, ICD10: C81) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa).

Klasyczny chłoniak Hodgkina (*classical Hodgkin lymphoma – cHL*), stanowi ok. 95% wszystkich przypadków HL. Wykazuje dwa szczyty zachorowań – jeden w wieku 15 do 35 lat i drugi w późniejszym okresie życia, głównie w siódmej dekadzie. Choroba zajmuje węzły chłonne, głównie szyjne i nadobojczykowe. Szerzy się do sąsiednich węzłów. Rokowanie jest gorsze niż w przypadku chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów (NLPHL – ang. *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*), 5-letnie przeżycie ogólnie wynosi ok. 70–80%.

Bez leczenia 5 lat przeżywa ~5% chorych. Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po autoprzeszczepieniu komórek krwiotwórczych (auto-HCT – ang. *autologous hematopoietic cell transplantation*) wynoszą ~50%.

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestruje się rocznie około 800-1000 nowych zachorowań (15% wszystkich chłoniaków), co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 ludności) wynoszą 2,1 dla mężczyzn i 1,9 dla kobiet, a wskaźniki umieralności odpowiednio 1,1 i 0,9.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do

oceniałego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Należy podkreślić, iż pembrolizumab zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niwolumab (NIVO), substancja czynna produktu leczniczego Opdivo, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego oddziaływanie. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe. W modelach myszy syngenicznym zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

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 jest zbliżone do 4 pozycji z powyżej wymienionych jednakże dotyczy pacjentów, u których nie przeprowadzono przeszczepienia komórek macierzystych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowana technologia jest podobna do już ocenionej w ramach zlecenia dotyczącego efektywności klinicznej niwolumabu u pacjentów z postacią oporną chłoniaka Hodgkina, u których nie można zastosować procedury auto-HSCT. W ramach realizacji tego zlecenia zidentyfikowano jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, I fazy – Ansell 2015. Do badania włączano 23 pacjentów z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub opornym HL, z co najmniej jedną zmianą większą niż 1,5 cm. Z czego u 3 pacjentów nie przeprowadzono auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem vedotin. W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Skuteczność

Wyniki skuteczności z badania Ansell 2015 przedstawiono jedynie dla podgrupy trzech pacjentów, u których nie przeprowadzono auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem. Wśród tych pacjentów odsetek odpowiedzi wyniósł 100% [95%CI: 29; 100], wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź częściową na leczenie. Zakres przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wyniósł 32-55 tygodni (nie osiągnięto mediany).

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji badania przyjmującej leczenie niwolumabem, tj. 23 pacjentów również tych, u których przeprowadzono SCT. W badaniu u 22 pacjentów (96%) raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego (AE – ang. *Adverse events*). Aes w stopniu 3 lub 4 wystąpiły u 12 (52%) pacjentów. AEs związane z leczeniem wystąpiły u 78% pacjentów, najczęstszymi zdarzeniami były wysypka i zmniejszona liczba płytek krwi. AEs związane z leczeniem w stopniu 3 raportowano u 5 (22%) pacjentów, były to: zespół mielodysplastyczny, zapalenie trzustki, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, zapalenie przewodu pokarmowego, trombocytopenia, wzrost poziomu lipazy, obniżony poziom limfocytów i leukopenia. Nie raportowano AEs związanych z leczeniem w stopniu 4 lub 5. Trzech pacjentów miało pojedyncze poważne AE związane z leczeniem (zapalenie trzustki w stopniu 3., zespół mielodysplastyczny w stopniu 3. oraz ból węzłów chłonnych w stopniu 2.). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Spośród 12 (52%) pacjentów którzy przerwali leczenie, 2 pacjentów (9%) doświadczyło toksycznych działań (zespół mielodysplastyczny i trombocytopenia u jednego pacjenta, oraz zapalenie trzustki u jednego pacjenta), 4 pacjentów (17%) miało progresję choroby w trakcie leczenia, oraz u 6 pacjentów (26%) przeprowadzono SCT. AEs były odwracalne poza przypadkami 2 pacjentów u których przerwano leczenie.

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL Opdivo występujących bardzo często w monoterapii niwolumabem należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

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

Na stronie Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono informację z bazy „FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)” za okres styczeń – marzec 2019 o zarejestrowaniu przypadku odrzucenia przeszczepienia litego narządu. FDA jest w trakcie oceny potrzeby podjęcia ewentualnych działań administracyjnych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81.1), u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT. Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez Europejską Agencję Leków.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest fakt, iż badanie Ansell 2015 jest badaniem I fazy bez grupy kontrolnej oraz obejmuje populację szerszą niż wnioskowana. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki subpopulacji z badania, składającej się jedynie z trzech pacjentów (8% z pełnej populacji badania), którzy nie mieli auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem. Dodatkowo jeden pacjent z tej subpopulacji miał transplantację po zastosowaniu niwolumabu. Ostatecznie wnioskowanej populacji odpowiada dwoje pacjentów z analizowanej subpopulacji, co ogranicza możliwość uogólniania wniosków na tej podstawie.

Efektywność technologii alternatywnych

Poniżej przedstawiono podsumowanie informacji o efektywności klinicznej pembrolizumabu na podstawie ChPL.

Badania KEYNOTE-087 oraz KEYNOTE-013 stanowiły jednoramienne próby kliniczne mające na celu ocenę skuteczności pembrolizumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Wśród pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do przeprowadzenia transplantacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 64,2% (52 pacjentów) oraz 44% (4 pacjentów) odpowiednio. Odsetki całkowitych remisji w badaniach wyniósł 24,7% (20 pacjentów) i 22% (2 pacjentów, w tym jeden kwalifikujących się do auto-SCT, który odmówił transplantacji), oraz odsetki częściowych remisji 39,5% (32 pacjentów) oraz 22% (2 pacjentów) odpowiednio. Chorobę stabilną raportowano u 12,3% (10 pacjentów) w badaniu KEYNOTE-087 i 33% (3 pacjentów) w badaniu KEYNOTE-013, a progresję choroby w przypadku 21% (17 pacjentów) i 22% (2 pacjentów) odpowiednio.

Ocena konkurencyjności cenowej

Celem oszacowania kosztu terapii przyjęto dawkowanie zgodnie z ChPL:

- Opdivo - 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
- Keytruda - zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Mając na względzie powyższe koszt:

- 3 miesięcznego leczenia wynosi:
 - Opdivo:
 - ██████████ – biorąc pod uwagę cenę ze zlecenia;
 - 386 398,08 PLN – biorąc pod uwagę cenę z Obwieszczenia MZ;
 - 231 838,56 PLN – biorąc pod uwagę cenę z komunikatu DGL;
 - Keytruda:
 - 540 784,96 PLN – biorąc pod uwagę cenę z Obwieszczenia MZ;
 - 221 783,36 PLN – biorąc pod uwagę cenę z komunikatu DGL;
- 3 cykle leczenia:
 - Opdivo (6 tygodni leczenia):
 - ██████████ – biorąc pod uwagę cenę ze zlecenia;
 - 48 299,76 PLN – biorąc pod uwagę cenę z Obwieszczenia MZ;
 - 28 979,82 PLN – biorąc pod uwagę cenę z komunikatu DGL;
 - Keytruda (9 tygodni leczenia):
 - 101 397,18 PLN – biorąc pod uwagę cenę z Obwieszczenia MZ;
 - 41 586 PLN – biorąc pod uwagę cenę z komunikatu DGL.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego prawdopodobna liczebność populacji docelowej to od 10 do 50 pacjentów w ciągu roku w skali kraju. Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej na tym

poziomie oraz założeniach przedstawionych w obliczeniach odnoszących się do konkurencyjności cenowej, wydatki płatnika publicznego:

- na 3 cykle leczenia będą wynosić [REDACTED] brutto;
- w skali roku wynosić będą [REDACTED] brutto.

Ograniczenia analizy

Ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej powyższe oszacowania mogą różnić się od rzeczywistego wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia opornego lub nawrotowego HL:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK) 2013;
- British Society for Haematology (BSH) 2013.

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019 opisano, że opcją dla pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym HL, którzy nie mogą mieć przeszczepu z powodu choroby współistniejącej lub niepowodzenia chemioterapii drugiej linii jest użycie leków CPI (inhibitorów punktu kontrolnego) tj. pembrolizumabu lub niwolumabu.

Europejskie wytyczne ESMO 2018 nie opisują terapii u pacjentów z opornym HL z przeciwskazaniem do auto-HSCT. Wytyczne opisują możliwość zastosowania przeciwciał przeciwko PD-1, niwolumabu i pembrolizumabu, które zostały zarejestrowane w leczeniu u pacjentów z nawrotem choroby po wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT i terapii brentuksymabem vedotin.

Polskie wytyczne PTOK 2013 oraz brytyjskie BCSH 2013 nie wymieniają niwolumabu wśród opcji leczenia pacjentów u których nie można wykonać auto-HSCT, jednakże należy mieć na względzie, iż zostały opublikowane przed datą pierwszej rejestracji produktu Opdivo (w 2015 roku).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 25.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1683.2019.4.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT, 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 Opinia Rady Przejrzystości nr 332/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT oraz raportu nr OT.422.84.2019 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.