

Opinia nr 15/2020

z dnia 19 lutego 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) 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. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) 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) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach wyszukiwania odnaleziono badanie II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (Overman 2017).

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł w populacji badanej około 31%. W przypadku pacjentów z potwierdzoną obecnością niestabilności mikrosatelitarnej współczynnik był wyższy i wyniósł blisko 36%.

Zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie wszystkich pacjentów (73 z 74, 98,6%), w większości o niskim stopniu ciężkości. Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią niwolumabem wystąpiły u 9 pacjentów (12%).

Terapia niwolumabem w ocenianym wskazaniu jest wymieniana przez wytyczne kliniczne jako jedna z opcji możliwych do zastosowania.

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, 10 mg/ml, fiołki po 4 ml i po 10 ml, we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) 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.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało hemikolektomię, leczenie systemowe według schematu FOLFIRI, chemioterapię II rzutu wg schematu FOLFOX z bewacuzymabem, chemioterapię III rzutu kepecytabiną z mitomocyną. Pacjent jest w trakcie chemioterapii IV rzutu triflurydyną z typiracylem. Ponadto w odniesieniu do charakterystyki stanu zdrowia wnioskowanej populacji wskazano na przerzuty do wątroby, a także mutację w genie KRAS i niestabilność mikrosatelitarną.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwór jelita grubego (ICD-10: C18) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu gruczolaka uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce drugie miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2015 r. w Polsce zachorowało łącznie 18 127 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka okrężnicy wynosiły 17,7/100 000/rok dla mężczyzn i 11,55/100 000/rok dla kobiet, a na raka odbytnicy 11,28/100 000/rok dla mężczyzn i 5,25/100 000/rok dla kobiet).

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób przed 40. r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce około 40%).

Opinie ekspertów wskazują, że leczenie może wpłynąć na wydłużenie życia chorego, lecz chorzy nie rokują pełnego wyleczenia.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie analizy odnalezionych wytycznych klinicznych i po uwzględnieniu dotychczasowych metod leczenia (m.in. fluorouracyl, folinian wapnia, irynotekan, oksaliplatyna, bewacuzumab, kapecytabina, mitomocyna, triflurydyna, typiracylem) jako potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii określono lek Keytruda (pembrolizumab).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niwolumab 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 oraz w monoterapii 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 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 i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego nawrotowego lub z przerzutami 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 leczenia we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18), w związku z czym jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

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

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano publikację Overman 201, w której opisano wyniki badania II fazy „CheckMate 142”, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną.

Skuteczność

Do opisanego badania włączono 74 osoby z lokalnie potwierdzonymi metodami immunohistochemicznymi rakiem jelita grubego, z rozpoznaną wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, ang. *high microsatellite instability*) i/lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR). Większość pacjentów była w wieku poniżej 65 r.ż. (77%), mediana wieku wyniosła 52,5 lata (zakres 44-64 lata). Wcześniejszemu leczeniu trzema lub większą liczbą terapii poddanych było 54% pacjentów. U 39% pacjentów potwierdzono obecność mutacji KRAS. U 53/74 pacjentów (71,6%) potwierdzono metodami biologii molekularnej występowanie MSI-H, zaś u 7/74 (9,5%) wykonanie badania było niemożliwe.

W momencie zakończenia badania 36/74 (48,6%) pacjentów nadal uczestniczyło w terapii. Leczenie przerwano u 38/74 (51,4%) pacjentów. Najczęstszymi przyczynami zaprzestania terapii były progresja choroby (27/74, 36,5%) lub wystąpienie toksyczności związanej z leczeniem (6/74, 8,1%).

Na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23/74 pacjentów, a zatem obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*) wyniósł ORR 31,1%. Według wyników raportowanych w zaślepionej, niezależnej ocenie centralnej (BICR, ang. *Blinded Independent Central Review*) u dwóch z 74 pacjentów (2,7%) osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 22/74 pacjentów (29,7%) odpowiedź częściową ORR 32,4%. Wskaźnik zgodności w ocenach odpowiedzi na leczenie dokonanych przez badacza i BICR wyniósł 87,8%.

Wśród 53 pacjentów z potwierdzoną obecnością MSI-H współczynnik ORR wyniósł 35,8%. Według wyników raportowanych w BICR u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, zaś u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową ORR 35,8%.

Po 12 miesiącach leczenia przeżycie bez progresji choroby osiągnęło 50% uczestników badania (PFS) oraz przeżyło 73% uczestników badania (OS).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 73/74 (98,6%) pacjentów w badaniu. U 39,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 1 lub 2, u 40,5% stopnia 3 oraz u 13,5% stopnia 4.

U 52/74 (70,3%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem. Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane stopnia 1 lub 2 obejmujące: zmęczenie (21,6%), biegunkę (20,3%), świąd (13,5%), wysypkę (10,8%), nudności (9,5%), niedoczynność tarczycy (9,5%) oraz astenię (9,5%). Zdarzenia niepożądane stopnia 4 dotyczyły wzrostu poziomu lipazy u 2 pacjentów.

Odnotowano jeden nagły zgon pacjenta w 10 dni po podaniu ostatniej dawce leku. Wykonana sekcja nie potwierdziła toksycznego wpływu terapii niwolumabem.

Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią niwolumabem wystąpiły u 9 pacjentów (12%) i obejmowały niewydolność nadnerczy, podwyższone poziomy ALAT, zapalenie okrężnicy, biegunkę, zapalenie żołądka, zapalenie jamy ustnej, ostre uszkodzenie nerek, ból i zapalenie stawów wszystkie stopnia 3 lub 4.

W związku z progresją choroby lub z przyczyny nieokreślonej zmarło 23 pacjentów (31,1%). Do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku zmarło 12 pacjentów (13,5%). Żaden zgon nie został powiązany z toksycznym działaniem niwolumabu.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych niwolumabu 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, EMA nie dokonywała oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania na etapie rejestracji w ocenianym wskazaniu.

Eksperti wskazują, że brak jest badań klinicznych niezbędnych do obiektywnej oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania. Niemniej jednocześnie wskazują na wartość płynącą z uzyskanego przeżycia w populacji pacjentów uprzednio intensywnie leczonych, a także na praktykę w innych krajach, gdzie U.S. Food and Drug Administration zarejestrowała niwolumab dla zaawansowanych raków jelita grubego w populacji po przebytych leczeniu i z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną.

Ograniczenia analizy

Publikacja Overman 2017 prezentuje wyniki badania jednoramiennego. Brak grupy kontrolnej wpływa na obniżenie jakości dowodu naukowego oraz osłabia siłę wnioskowania.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną technologię z komparatorem.

Efektywność technologii alternatywnych

W oparciu o przegląd wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Keytruda (pembrolizumab). Wytyczne NCCN 2019 zalecają stosowanie niwolumabu \pm ipilimumab lub pembrolizumabu u pacjentów z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR). Autorzy wytycznych powołali się na badanie Le 2015, w którym stosowano pembrolizumab u pacjentów z dMMR, brak jednak informacji o skuteczności w subpopulacji z MSI-H.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej/rocznej terapii niwolumabem 1 pacjenta wynosi na podstawie danych ze zlecenia [REDAKTOWANE].

Natomiast oszacowany koszt 3-miesięcznej/rocznej terapii pembrolizumabem 1 pacjenta wynosi na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia 135 196,24 zł brutto/608 383,08 zł brutto. W obliczeniach uwzględniono dawkowanie za ChPL Keytruda: 200 mg co trzy tygodnie (4 podania przez 3 miesiące; 8 op. po 100 mg). Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ, koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Opdivo jest niższy od kosztu 3 miesięcznej terapii lekiem Keytruda.

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

Eksperti wskazują na brak rejestrów oraz wiarygodnych danych statystycznych i szacują populację docelową na „kilkudziesięciu chorych rocznie” i „około 100 pacjentów rocznie”.

Przy założeniu liczebności populacji docelowej na 100 osób, wydatki płatnika publicznego na roczną terapię niwolumabem (26 podań), oszacowany na podstawie złożonego wniosku, wynoszą [REDAKTOWANE], natomiast koszt rocznej terapii pembrolizumabem (18 podań), oszacowany na podstawie aktualnej listy refundacyjnej, wynosi 60,84 mln zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Ograniczenia

Z uwagi na brak obiektywnych danych, wskazana przez ekspertów wielkość populacji stanowi oszacowanie, przez co istnieje ryzyko dużych rozbieżności względem stanu faktycznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- NCCN 2019 – National Comprehensive Cancer Network,
- ESMO 2016 – European Society for Medical Oncology,
- PTOK 2015 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Wytyczne NCCN 2019 w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR) leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekanem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) albo pembrolizumabu (kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości; jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe).

Wytyczne ESMO 2016 u chorych z mutacją RAS lub BRAF typu dzikiego, wcześniej nieleczonych przeciwciałami anti-EGFR, wskazują na leczenie cetuksymabem lub panitumabem. W przypadku monoterapii leki traktowane są równoważnie i o podobnej efektywności. W przypadku nowotworu opornego na irynotekan, połączenie cetuksymabu z irynotekanem jest bardziej skuteczne niż monoterapia cetuksymabem. Nie ma jednoznacznych dowodów skuteczności podawania innego przeciwciała anti-EGFR, jeśli doszło do oporności na leczenie anti-EGFR. U chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekanem, bewacyzumabem, przeciwciałami anti-EGFR, zaleca się użycie regorafenibu lub triflurydyny/tipiracylu.

Wytyczne PTOK 2015 wskazują, że dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie

prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS dla których terapia jest nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu). Aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI wpływa nieznacznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego porównaniu z wyłączną chemioterapią (mediana – 13,5 wobec 12,1 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 18%). Monoterapia regorafenibem u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana – 6,4 wobec 5,0 miesięcy i zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 23%). Leczenie regorafenibem wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych u znacznej części chorych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 20.01.2020 (znak pisma: PLD.46434.7313.2019.1.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolki 4 ml i 10 ml à 10 mg/ml, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C18), 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. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 31/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C18) oraz raportu OT.422.104.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych” z dnia 12 lutego 2020.