



Opinia nr 78/2020

z dnia 3 lipca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo- odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej 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 2020 r., poz. 357.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Należy wskazać, że w 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach RDTL. Wniosek również otrzymał pozytywną opinię Prezesa Agencji. Ponadto, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego to także rak jelita grubego i zawiera się w rozpoznaniach ICD 10: C18-C19-C20. Ekspert kliniczny w swojej opinii wskazał, że „rak zgięcia esiczo-odbytniczego, mimo wyszczególnienia w klasyfikacji ICD10 (ICD10: C19) w praktyce nie jest traktowany jak odrębna jednostka chorobowa.

W ocenie klinicznej uwzględniono badanie II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (Overman 2017). Wśród 74 pacjentów, na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł ORR = 31,1% [95% CI: 20,8; 42,9], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82]. Wśród 74 pacjentów włączonych do badania u 53 pacjentów potwierdzono



występowanie niestabilności satelitarnej (MSI-H) – w tej grupie obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2], u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową ORR = 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2].

Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekanem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) (kategoria 2A).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej, 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 2020 r., poz. 357).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

CD10: C19 – Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (okrężnica z odbytnicą; zgięcie krzyżowe (okrężnicy esowatej))

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, 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 powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+, związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, hMLH1, PMS1 (tzw. mismatch repair genes, MMR), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI).

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. 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. rż. 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 ~40%).

U chorych przed 50. rokiem życia oraz z II stopniem zaawansowania można rozważyć badanie niestabilności mikrosatelitarnej lub mutacji genów mutatorowych, ale nie jest to element standardowej praktyki klinicznej. Wydaje się, że obecność tych zmian u chorych nieleczonych uzupełniająco jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie analizy odnalezionych wytycznych klinicznych i po uwzględnieniu dotychczasowych metod leczenia (m.in. fluorouracyl, folinian wapnia, irynotekan, oksaliplatyna, bewacyzumab, kapecytabina, mitomycyna, 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, tj. rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej jest wskazaniem off-label.

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

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano publikację Overman 2017, w której opisano wyniki jednoramiennego badania II fazy „CheckMate 142”, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną. Liczba pacjentów wyniosła 74 z rozpoznaniem MSI-H w lokalnej kwalifikacji do badania klinicznego (w badaniu analizowano dodatkowo subpopulację 53 pacjentów z potwierdzoną centralnie MSI-H).

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 dMMR (deficyt mechanizmu MMR (MMR- mechanizm naprawy niesparowanych zasad DNA (ang. *mismatch repair*)). 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 34%.

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 astemię (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 dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych niwolumabu należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących innych działań niepożądanych niż opisane w ChPL Opdivo.

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.

Ekspert kliniczny, przekazał następujące informacje dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania: „Brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a zapobieganie przedwczesnemu zgonowi. Przebieg obserwacji chorych leczonych immunoterapią może wskazywać, że istnieje grupa chorych uzyskujących długotrwałe przeżycie.”.

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.

Dodatkowo w badaniu CheckMate 142 nie opisano jaki odsetek chorych w badaniu miało CRC zlokalizowany w zgięciu esiczo-odbytniczym.

Efektywność technologii alternatywnych

W oparciu o przegląd wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Keytruda (pembrolizumab). Wytyczne NCCN 2019 zalecają stosowanie niwolumabu ± 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

Lek Opdivo jest obecnie refundowany w innych niż oceniane wskazaniach.

Według zlecenia Ministra Zdrowia cena brutto produktu leczniczego Opdivo za opakowanie jednostkowe wynosi ██████ zł. Mając na uwadze powyższe, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wynosi ██████ zł brutto. Koszt ten jest ██████ koszt według Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

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

Ekspert kliniczny w swojej opinii wskazała, że „rak zgięcia esiczo-odbytniczego, mimo wyszczególnienia w klasyfikacji ICD10 (ICD10: C19) w praktyce nie jest traktowany jak odrębna jednostka chorobowa, co więcej nie jest odrębnie ujęty w większości statystyk. [...] jest w praktyce traktowany jak rak okrężnicy (ICD10: C18)”, oraz na że na podstawie nielicznych dostępnych danych „wydaje się, że roczna liczba pacjentów we wspomnianym wskazaniu będzie stanowić 5-13% liczby pacjentów we wskazaniu rak okrężnicy (ICD10: C18).”

W poprzednim raporcie Agencji OT.422.7.2020 dotyczącym podobnego wniosku o refundację Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach RDTL (w szczegółowych danych odnośnie pacjenta którego dotyczył wniosek, podano informację o obecności MSI oraz mutacji KRAS;

opisano wcześniej w rozdz. 2 Problem decyzyjny) na podstawie opinii ekspertów przyjęto oszacowanie liczebności populacji docelowej na 20-100 pacjentów.

W związku z powyższymi danymi, na potrzeby oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przyjęto że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 1-13 pacjentów (należy mieć na uwadze, że oszacowanie to wiąże się z licznymi ograniczeniami, opisano poniżej).

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 13 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie: ██████████ zł brutto wg informacji z wniosku dołączonego do zlecenia, lub 1 465 092,72 zł brutto wg ceny z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia, i jak opisał ekspert kliniczny brak odrębnego ujęcia raka zgięcia esiczo-odbytniczego w statystykach i taktowanie go łącznie z szerszą jednostką chorobową – rakiem okrężnicy.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- NCCN 2020 – National Comprehensive Cancer Network;
- ESMO 2016 – European Society for Medical Oncology;
- PTOK 2015 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Polskie wytyczne PTOK 2015 nie wymieniają niwolumabu w leczeniu nowotworów jelita grubego, nie wymieniają też leku lonsurf (triflurydyna+tipiracyl) który wg informacje podanych przez MZ zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia pacjenta. Wytyczne ESMO wskazują że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab; wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu). Jednocześnie warto zauważyć że wyniki badania klinicznego z użyciem niwolumabu pochodzą z późniejszego czasu niż data wydania ww. wytycznych. Dokument NCCN 2020 zaleca użycie pembrolizumabu lub niwolumabu (± ipilimumabu) w CRC z MSI.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.150.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.), Opinia Rady Przejrzystości nr 158/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: : rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej oraz opracowania nr: OT.422.68.2020 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności

mikrosatelitarnej. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Data ukończenia: 24 czerwca 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/