

## Opinia nr 132/2020

z dnia 21 października 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki (ICD-10: C49.2) 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. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki (ICD-10: C49.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki (ICD-10: C49.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Analizowane wskazanie tj. mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy dotyczy populacji pediatrycznej i nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku (off-label).

W zakresie analizy klinicznej uwzględniono jedno badanie spełniające kryteria włączenia - ADVL1412 (Davis 2020), oceniające bezpieczeństwo, farmakokinetykę i aktywność przeciwnowotworową niwolumabu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi guzami litymi innymi niż występujące w OUN lub z chłoniakami. W części B badania uczestniczyło 12 pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym, z czego 11 otrzymało leczenie niwolumabem. U ośmiu z nich odnotowano progresję choroby: po 5 miesiącach (1 pacjent), po 4 miesiącach (1 pacjent) oraz po około miesiącu (6 pacjentów) od momentu rozpoczęcia leczenia. Wśród 3 pozostałych pacjentów, u jednego odnotowano stabilizację choroby natomiast dla 2 nie podano danych dotyczących odpowiedzi na leczenie.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia mięsaków tkanek miękkich w populacji pediatrycznej, a więc dla ocenianej technologii nie zidentyfikowano, możliwej do rozważenia, terapii alternatywnej.

W opinii wzięto pod uwagę, że u analizowanego pacjenta w przeprowadzonym badaniu genetycznym tkanki usuniętego guza, stwierdzono m.in. wysokie obciążenie mutacjami (ang.

tumor mutation burden, TMB) jako markera niestabilności genetycznej i immunogenności, co wg eksperta klinicznego stwarza potencjalną możliwość zastosowania immunoterapii z użyciem niwolumabu.

Uwzględniono również fakt, że chory rozpoczął leczenie ocenianym lekiem, tym samym opiniowane leczenie stanowi kontynuację dotychczasowej terapii.

### **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, fiolki 10 mg/ml we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki (ICD-10: C49.2) 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

ICD-10: C49.2 – Tkanka łączna i inne tkanki miękkie kończyny dolnej, łącznie z biodrem

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyosarcoma – RMS) to złośliwe nowotwory wywodzące się z komórek mięśni szkieletowych. Immunologicznie wykazują ekspresję desminy, mioglobiny, MyoD1 lub miogeniny. Wykazanie fuzji genów PAX7/FKHR i PAX3/FKHR jest charakterystyczne dla RMS pęcherzykowego (alveolare).

W oparciu o prezentację kliniczno-patologiczną RMS wyróżnia się trzy zasadnicze typy:

- typ embrionalny (embryonal, zarodkowy, płodowy),
- typ pęcherzykowy (alveolare)
- typ pleomorficzny (pleomorphicum, wielopostaciowy).

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe (RMS alveolare) to pierwotne złośliwe okrągłokomórkowe nowotwory przypominające cytologicznie chłoniaka.

RMS alveolare występuje u 20-25% chorych na mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (dotyczy dzieci i dorosłych). Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe występują w każdym wieku, lecz najczęściej u młodzieży i młodych dorosłych.

W typie pęcherzykowym (alweolarnym) komórki guza tworzą struktury pęcherzykowe poprzedzielane pasmami tkanki łącznej. W obrębie struktur pęcherzykowych można znaleźć komórki olbrzymie o różnicowaniu rabdomioblastycznym. Pod względem cytogenetycznym i molekularnym alveolar rhabdomyosarcoma wyróżnia się obecnością specyficznych translokacji chromosomowych, z których najczęstszą (70% przypadków) jest t(2;13)(q35;q14), skutkująca powstaniem fuzji genów PAX3-FOXO1A (FKHR). W rzadszych przypadkach zidentyfikowano t(1;13)(p36;q14), wiążącą się z tworzeniem fuzyjnego genu PAX7-FOXO1A. Istnieje również opis wariantu alveolar rhabdomyosarcoma z obecnością translokacji t(2;2)(q35;p23) i fuzją genów PAX3-NCOA1. Typ pęcherzykowy mięśniakomięsaka jest nowotworem o znacznie większej złośliwości biologicznej niż płodowy, a zatem prawidłowa klasyfikacja podtypu mięśniakomięsaka jest ważna prognostycznie. Precyzyjną diagnostykę umożliwia identyfikacja specyficznych translokacji przy użyciu metod cytogenetyki klasycznej lub molekularnej.

U dzieci RMS w 40% występuje w lokalizacji głowa/szyja, 20% w układzie moczowo-płciowym, 20% w lokalizacji kończynowej, a pozostałe 20% w innych umiejscowieniach. Najczęstsze miejsca przerzutów RMS to: płuca (58%), węzły chłonne, wątroba, mózg.

Rokowanie w przebiegu rhabdomyosarcoma zależy od stopnia zaawansowania. Pomimo powolnego wzrostu mięsaka, rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe. U 80% chorych w różnych etapach choroby pojawiają się przerzuty (głównie w płucach, w drugiej kolejności mózgu i kośćcu). Ocenia się, że 15% chorych przeżywa 20 lat. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym.

Rokowanie chorych na RMS alveolare jest gorsze niż na RMS embryonale. U ponad 30% chorych na RMS nastąpi nawrót choroby, z czego 50-95% umrze. Mediana przeżycia po pierwszym nawrocie wg Intergroup Rhabdomyosarcoma Study wynosi około 10 miesięcy, a szacowane 5-letnie przeżycia wynoszą 17%. Przeżycia związane są z podtypem histologicznym. Przeżycia 5-letnie wynoszą 64% dla postaci botrioidalnej RMS embrionale, 26% dla pozostałych podtypów RMS embrionale i 5% dla RMS alveolare. Należy nadmienić, że zdecydowanie lepiej rokują chorzy młodsi.

Kliniczny stopień zaawansowania wg IRSG (stosowany głównie u dzieci) pozwala na podział chorych według zaawansowania i możliwości leczenia chirurgicznego na 4 grupy. U dorosłych chorych na RMS stosuje się klasyfikację stopni zaawansowania zgodną z klasyfikacją TNM według AJCC/UICC.

### **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.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt Opdivo jest lekiem zawierającym niwolumab, który 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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin.

Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo wskazania leku są następujące:

- Czerniak - w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.
- Leczenie uzupełniające czerniaka - w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) - w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) - w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu

u dorosłych. W skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

- Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) - w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.
- Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN) – w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.
- Rak urotelialny - w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label).

Ponadto w ChPL wskazano, że nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań niwolumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych o litej strukturze, nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej i nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia:

- ADVL1412 (publikacja Davis 2020) – wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie 1–2 fazy (badanie w toku) określające bezpieczeństwo, farmakokinetykę i aktywność przeciwnowotworową niwolumabu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi guzami litymi innymi niż występujące w OUN lub z chłoniakami. Badanie podzielone na części od A do E. W części B wzięło udział 12 pacjentów, w wieku 4-16 lat (mediana 5,5), z nawracającym mięsakiem prążkowanokomórkowym (część B3 badania). Natomiast leczenie niwolumabem otrzymało 11 z 12 włączonych chorych.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### ADVL1412 (Davis 2020)

Odpowiedzi na leczenie obserwowano wyłącznie u pacjentów z chłoniakiem (3/10 z chłoniakiem Hodgkina i 1/10 z chłoniakiem niezziarniczym, każdy z odpowiedzią miał ekspresję PD-L1). Obiektywnych odpowiedzi nie obserwowano w przypadku innych typów guzów.

Spośród 11 chorych z analizowanej populacji tj. pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym, u ośmiu odnotowano progresję choroby: po 5 miesiącach (jeden chory), po 4 miesiącach (jeden chory) oraz po około miesiącu od momentu rozpoczęcia leczenia (sześciu chorych).

Wśród 3 pozostałych pacjentów okres obserwacji wynosił około 1 miesiąca, u jednego odnotowano chorobę stabilną, natomiast dla 2 pozostałych nie podano danych dotyczących odpowiedzi na leczenie.

### *Bezpieczeństwo kliniczne*

#### ADVL1412 (Davis 2020)

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym ogółem była niedokrwistość występująca u 47% chorych (35/75); u pięciu z nich w stopniu 3 lub 4.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym niehematologicznym było zmęczenie obserwowane u 37% pacjentów (28/75); żaden w stopniu 3 lub 4.

W części B pięciu (7%) pacjentów miało zdefiniowaną w protokole toksyczność ograniczającą dawkę: podwyższoną lipazę 3. stopnia przez ponad 7 dni (n = 1), neutropenię 4. stopnia (n = 1), ból 3. stopnia w miejscu guza (n = 1), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego stopnia 3. (n = 1) i zapalenie jelit stopnia 2. (n = 1). W części B dwóch (3%) pacjentów wymagało modyfikacji dawki.

Spośród 85 pacjentów (część A) odnotowano 37 (44%) zgonów w trakcie badania lub w okresie obserwacji, żadnego zgonu nie przypisano badanej terapii.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Opdivo wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%), nudności (12%).

Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdivo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

#### *Ograniczenia analizy*

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- dla analizowanego wskazania brak badań z grupą kontrolną, tym samym brak dowodów naukowych umożliwiających porównanie ocenianej technologii z innym leczeniem;
- niska liczebność badanej grupy (12 pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym), dodatkowo populacja ta jest szersza od wnioskowanej - mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy;
- brak dokładnych wyników dla poszczególnych subpopulacji w badaniu.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość netto 3 miesięcy terapii niwolumabem (14 fiolek po 40 mg) wynosi [REDACTED]

W załączniku do zlecenia MZ podano informację, że niwolumab ma być stosowany w dawce 3 mg na kg masy ciała raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym. Zgodnie z podaną w zleceniu ilością fiolek (14 fiolek), ilość substancji czynnej na fiolkę wynosi 40 mg, natomiast ilość substancji czynnej na wnioskowany, 3-miesięczny okres terapii wynosi 560 mg. W okresie 90 dni możliwe jest wykonanie 7 podań leku (w dniach 0, 14, 28, 42, 56, 70 i 84). Z powyższych danych można oszacować, że na jedno podanie przypadają 2 fiołki leku (80 mg niwolumabu).

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych stwierdzono, że brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w ramach 5 programów lekowych: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, B.100. „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C81)”.

Produkt leczniczy Opdivo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową.

Według najbardziej aktualnych danych z raportów Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 roku odnotowano 36 rozpoznań wg ICD-10 C49 (cały kod wraz z podkodami – „nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich”) w populacji do 19 r. ż. Brak jest danych dotyczących odsetka czy też liczby pacjentów z rozpoznaniem mięsaka prążkowanokomórkowy pęcherzykowy (Rhabdomyosarcoma alveolare). Brak jest również danych dotyczących czasu stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej. W związku z powyższym nie było możliwe wiarygodne oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii w ramach RDTL.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich w populacji pediatrycznej.

Odnaleziono natomiast dwie rekomendacje odnoszące się do analizowanego wskazania w populacji dorosłych wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2017)
- Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO 2018/2019)

W odnalezionych rekomendacjach zalecane terapie u dorosłych pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich obejmują: ifosfamid, dakarbazynę, gemcytabinę, docetaksel, trabectedynę, erybulinę, pazopanib (nieadipogenne MTM) oraz regorafenib (nieadipogenne MTM leczone wcześniej docetakselem). W przypadku mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma) wymieniany jest sunitynib i cedyranib. Niemniej stosowanie każdej z wymienionych w rekomendacjach opcji terapeutycznej wiązałoby się z użyciem leków poza ich wskazaniami rejestracyjnymi.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne i zapisy ChPL poszczególnych produktów leczniczych można stwierdzić, że dla analizowanej populacji brak jest możliwej do zastosowania technologii alternatywnej.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2782.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy (ICD-10: C49.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 275/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy (ICD-10: C49.2) w populacji pediatrycznej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz raportu nr OT.422.125.2020 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy (ICD-10: C49.2) w populacji pediatrycznej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 14 października 2020 r.