



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza  
moczowego (ICD-10: C67)**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml oraz fiolka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67).*

### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Wniosek dotyczy zastosowania leku Opdivo (nivolumab) u pacjentki, u której w marcu 2016 r. rozpoznano w badaniu histopatologicznym raka urotelialnego pęcherza moczowego wysokiego stopnia, z cechami różnicowania gruczołowego, z zaawansowaniem pT3b, co oznacza obecność raka o morfologii niebrodawczakowatej o wysokim stopniu złośliwości, naciekającego tkanki okołopęcherzowe.*

*U pacjentki w dniu 17.03.2016 r. przeprowadzono cystektomię z usunięciem macicy i przydatków, nadłonowym odprowadzeniem moczu sp. Brockera, z zespoleniem moczowodów sp. Wallace i appendektomią. Potwierdzono obecność zmian przerzutowych w płucach, podejrzeniem przerzutów do kości.*

*Pacjentka w dniu 05.12.2017 r. została poddana operacji klinowego wycięcia guza płata dolnego płuca prawego z histopatologicznym rozpoznaniem przerzutu raka pęcherza moczowego.*

*Zastosowaną chemioterapię wg schematu cisplatyna + gemcytabina z progresją zmian przerzutowych w płucach – zakończono z powodu wystąpienia powikłań w postaci pancytopenii, następnie do dnia 18.02.2020 r. zastosowano 3 podania terapii niwolumabem z dobrą tolerancją leczenia, finansowanych z własnych środków pacjentki – nie kontynuowana, z uwagi na brak środków finansowych.*



Obecnie pacjentka jest w stanie ogólnym dobrym (zgodnie z klasyfikacją WHO-1).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych: przeglądów systematycznych z metaanalizą Tafuri 2020 i Zhang 2020. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie stosującej niwolumab wynosiła od 8,7 do 9,7 miesiąca, w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13,0 miesięcy oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0-2,8; 2,0-2,1; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił: 19,6-24,4% (niwolumab), 21,1-26,0% (pembrolizumab) oraz 13,4-26,2% (atezolizumab).

Metaanaliza Zhang 2020 obejmowała wyniki dotyczące: wskaźnika całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) zawarte w 13 badaniach, rocznego przeżycia całkowitego (OS) raportowanego przez 8 badań, rocznego przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie 5 badań, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. stopnia (3-4 TRAE). W metaanalizie Zhang 2020 wykazano, że średni wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1 zaawansowanego raka urotelialnego wynosi 20%, roczne przeżycie (OS) pacjentów wynosi 50% oraz że w ciągu roku 17% pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1 pozostaje wolnych od progresji (PFS) raka urotelialnego. Dla punktu końcowego, jakim jest ORR autorzy opracowania przeprowadzili również analizę w podgrupach, ze względu na zastosowaną interwencję, łączone wyniki dla niwolumabu (2 badania), pembrolizumabu (3 badania) i atezolizumabu (5 badań). Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie niwolumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 21%.

Metaanaliza Tafuri 2020 obejmowała łączone wyniki 10 badań dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz raportowany w 9 badaniach odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) dla pacjentów poddawanych immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej lub późniejszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. W metaanalizie Tafuri 2020 średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 18%, natomiast średni odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w drugiej

i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 4%.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej niwolumabu w analizowanym problemie decyzyjnym.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały w grupie niwolumabu u 59,0-64,5% badanych, w grupie pembrolizumabu u 60,6-61,9% badanych oraz u 45,8-69,4% stosujących atezolizumab.

W metaanalizie Zhang 2020 po identyfikacji i wyłączeniu badań generujących niejednorodność metaanalizy łączony wynik występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosił 0,65 (95% CI: 0,63; 0,67; interpretacja: w trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, średnio u 65% pacjentów występują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wykazano istotną jednorodność wyników), natomiast wyniki dla TRAE 3-4 stopnia przeprowadzono w podgrupach stosujących różne interwencje: niwolumab, pembrolizumab oraz atezolizumab, które wyniosły odpowiednio: 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23; interpretacja: w trakcie leczenia niwolumabem średnio u 19% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników), 0,15 (95% CI: 0,13; 0,18; interpretacja: w trakcie leczenia pembrolizumabem średnio u 15% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników) oraz 0,11 (95% CI: 0,06; 0,15; interpretacja: w trakcie leczenia atezolizumabem średnio u 11% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo (nivolumab) w raku urotelialnym została oceniona przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków na etapie rozszerzania wskazań rejestracyjnych leku. W raporcie przygotowanym przez CHMP nie odniesiono się do konkretnych umiejscowień nowotworu, a jedynie do typu histologicznego nowotworu - urotelialny.

Zdaniem CHMP, relacja korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w monoterapii w terapii lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny jest pozytywna.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (96 599,52 zł).

Alternatywnymi technologiami w stosunku do ocenianej są Keytruda (pembrolizumab) oraz Tecentriq (atezolizumab).

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (200 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 10 fiolek, w związku z czym, koszt terapii wyniósłby 168 995,30 zł.

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (840 mg co 2 tygodnie lub 1 680 mg co 4 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 4,9 / 5,6 fiolek, w związku z czym koszt terapii wyniósłby 106 574,90 / 121 799,89 zł.

W przypadku obu komparatorów koszt 3-miesięcznej terapii jest wyższy od wnioskowanej terapii lekiem Opdivo (nivolumab).

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 300 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (28 979 856 zł brutto wg Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

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.

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

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi alternatywami dla terapii niwolumabem w analizowanym wskazaniu mogą być: pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu,

*w związku z czym te substancje lecznicze zostały wykluczone z procesu wyboru komparatora.*

*Wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą Tafuri 2020 i Zhang 2020 wskazują na podobną efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów (pembrolizumab, atezolizumab).*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.83.2020 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67)”.  
Data ukończenia: 20.08.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.