

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

1	Wybór komparatorów	3
2	Analiza wpływu na budżet	9
3	Dodatkowe dane kliniczne	11
	Spis tabel	13

1 Wybór komparatorów

Uwaga:

Wnioskodawca nie przedstawił właściwych analiz realizujących odpowiedź na problem decyzyjny (§ 3-6 Rozporządzenia w całości).

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości niwolumabu nad placebo, jednak nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości niwolumabu nad komparatorami refundowanymi w populacji pacjentów, którzy nie stosowali schematu opartego na platynie w terapii neoadjuwantowej. Uprzejmie proszę o przedstawienie oszacowań wynikających z art. 13 ust. 3 UoR (§ 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia). W przypadku przedstawienia porównań z kolejnymi komparatorami oraz niewykazania wyższości nad refundowanymi komparatorami uprzejmie proszę o przedstawienie rankingu CUR z uwzględnieniem realnych cen, a następnie urzędowych cen zbytu, przy których koszt stosowania technologii wnioskowanej jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatora o najniższym CUR. Rozporządzenie w aktualnym brzemieniu nie zezwala na zrównanie CUR w przypadku zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 Ustawy o Refundacji. Uprzejmie proszę o przedstawienie cen wynikających z art. 13 ust. 3 UoR jako urzędowych cen zbytu, nie jako cen zbytu netto (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Zgodnie w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022) dotyczącymi leczenia raka urotelialnego pęcherza moczowego, aktualnym **standardem postępowania okołoperacyjnego** u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę jest zastosowanie u wszystkich pacjentów bez istniejących przeciwwskazań, neoadjuwantowej chemioterapii wielolekowej zawierającej cisplatynę. Leczenie neoadjuwantowe nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz nie pogarsza rokowania chorych (I, A).

U chorych po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii z nowotworem w stopniu zaawansowania pT3/4a i/lub pN+, u których nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej można rozważać adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę (II, B).

Wytyczne podkreślają, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę **nie poprawia znamienne rokowania chorych** w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby (I, A).

Takie zalecenie wynika z braku wystarczających, odpowiednio przeprowadzonych, randomizowanych badań klinicznych wskazujących jednoznacznie na korzyści kliniczne z zastosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym (PTOK/PTU 2022). Wszystkie badania dotyczące oceny chemioterapii adjuwantowej mają istotne wady metodologiczne, w tym niedostateczną moc statystyczną wynikającą z niskiej rekrutacji, heterogenne populacje, niepełne gromadzenie danych, stosowanie nieodpowiednich metod statystycznych, wady projektowe (nieistotne punkty końcowe i brak możliwości zastosowania chemioterapii ratunkowej w przypadku nawrotu choroby lub przerzutów) i zostały zakończone przedwcześnie. Wyniki badań nie są przekonujące, aby poprzeć rutynowe stosowanie chemioterapii uzupełniającej. Największe z przeprowadzonych prospektywnych randomizowanych badań III fazy (EORTC 30994) nie wykazało znamiennej poprawy przeżycia całkowitego (HR=0,78 [95%CI: 0,56; 1,08], p = 0,13) po zastosowaniu chemioterapii

uzupełniającej z cisplatyną w porównaniu z odroczeniem leczenia systemowego do czasu nawrotu (PTOK/PTU 2022).

Dodatkowo zgodnie z zaleceniami wady chemioterapii pooperacyjnej to: opóźnienie rozpoczęcia leczenia systemowego ukierunkowanego na chorobę mikroprzerzutową, często zdecydowanie gorsza tolerancja oraz niemożność oceny efektu leczenia. A jedną z rekomendacji jest nawet udział w badaniach klinicznych nad rolą okołoperacyjnej terapii systemowej.

Na podstawie aktualnych danych nie można jednoznacznie powiedzieć, czy natychmiastowa adjuwantowa chemioterapia w porównaniu do chemioterapii stosowanej w momencie nawrotu jest lepsza, gdyż oba sposoby wskazują na podobne wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Zgodnie z zaleceniami chorzy powinni być informowani o potencjalnych opcjach okołoperacyjnej chemioterapii, z zaznaczeniem ograniczonych danych w kontekście chemioterapii adjuwantowej.

Ograniczenie zastosowania chemioterapii adjuwantowej stanowi również fakt, że w przypadku kiedy nie zastosowano wcześniej chemioterapii neoadjuwantowej, trudno jest określić wrażliwość guza na chemioterapię, co może powodować narażenie pacjenta na niepotrzebne ryzyko intensywnego leczenia bez gwarancji korzyści oraz ryzyko wystąpienia działań toksycznych chemioterapii mających istotny wpływ na powikłania pooperacyjne.

Stąd, w populacji chorych, którzy wcześniej nie zostali zakwalifikowani do leczenia neoadjuwantowego **najczęstszym postępowaniem** w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest brak leczenia adjuwantowego.

Mając na uwadze, że w leczeniu adjuwantowym schematy oparte na cisplatynie nie są postępowaniem standardowym można je rozważać wyłącznie jako komparator dodatkowy.

Ocena możliwości klinicznego porównania nivolumabu z DDMVAC lub z GEM+CIS stosowanych w adjuwancie, w przypadku braku uprzednio zastosowanego schematu opartego o cisplatynę w neoadjuwancie.

1. Brak badań klinicznych dla komparatorów w populacji z ekspresją PD-L1

Nivolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Mając na uwadze tak zdefiniowaną populację docelową nie jest możliwe uzyskanie homogenicznej populacji docelowej dla analizowany komparator. Schematy oparte na chemioterapii nie były oceniane od kątem specyficznych subpopulacji. Szczególnie w zawężonej subpopulacji do chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, tj. w populacji, w której wykazano największą korzyść kliniczną nivolumabu: 44% redukcja nawrotu choroby lub zgonu HR=0,56 (95%CI:0,40; 0,80) vs 18% redukcja w populacji ekspresją PD-L1 na komórkach guza $<1\%$ HR=0,82 (95%CI:0,63; 1,06). Wskazuje to na zasadnicze różnice w skuteczności terapii w subpopulacjach i wyklucza możliwość porównania nivolumabu w populacji pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1.

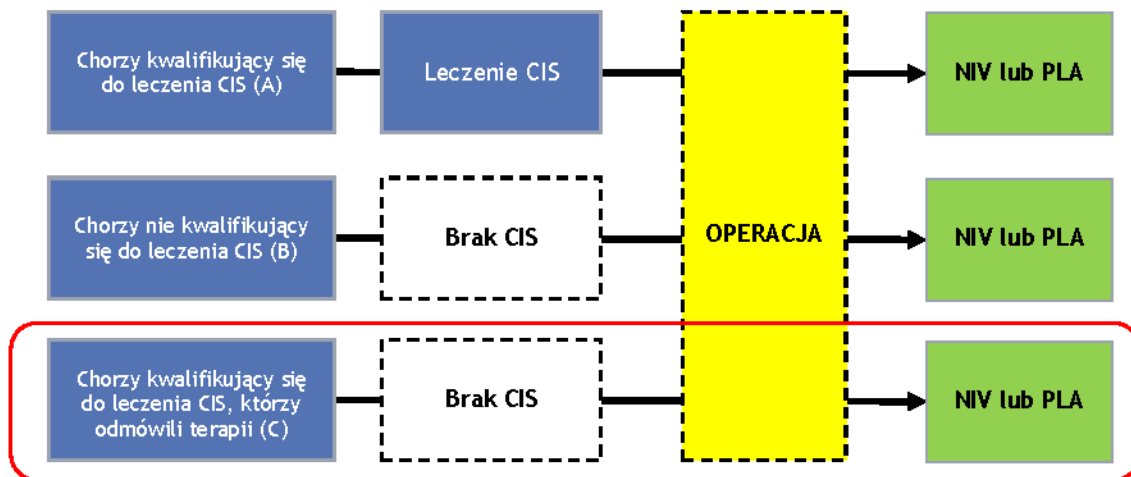
2. Brak danych dla populacji chorych, u których nie stosowano schematu opartego o platynę w neoadjuwancie

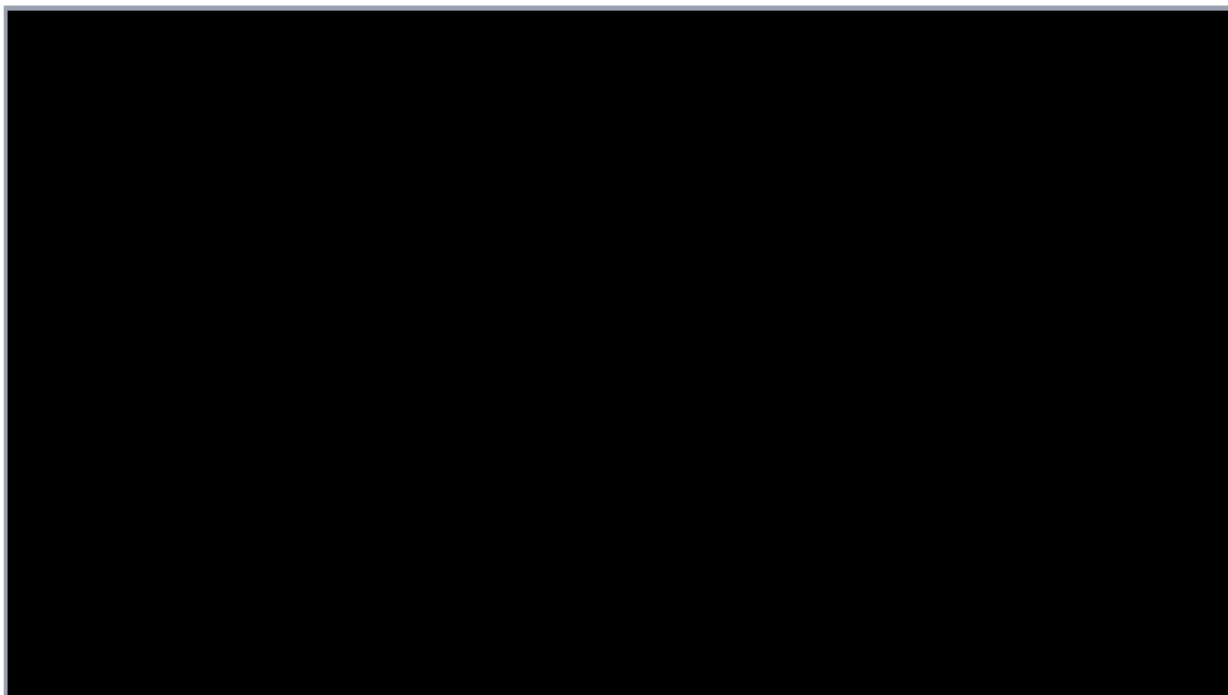
Populację w badaniu CheckMate-274 stanowiło na trzy grupy chorych:

- 1) Chorzy, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie przed poddaniem się radykalnej resekcji (zdefiniowane jako grupa A; zob. ryc. 1).
- 2) Chorzy, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej i nie kwalifikowali się do adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie (grupa B).
- 3) Chorzy, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej i kwalifikowali się, ale odmówili chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie (grupa C).

W przypadku pacjentów z grup A i B cisplatyna w leczeniu uzupełniającym nie była zalecana, ponieważ otrzymywali już cisplatynę lub nie kwalifikowali się do leczenia cisplatiną. Dlatego tylko pacjentów z grupy C można uznać za subpopulację istotną dla pośredniego porównania leczenia z leczeniem opartym na cisplatynie.

Ryc. 1. Ścieżki leczenia chorych w badaniu CheckMate-274.





Mając na uwadze:

- brak możliwości porównania w populacji z ekspresją PD-L1 ze względu na brak badań dla komparatorów oraz
- ograniczenia danych z badania CheckMate-274 dotyczące populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia CIS, którzy odmówili terapii,

nie jest możliwe przeprowadzenie porównań pośrednich z komparatorami uzupełniającymi.

Ocena możliwości ekonomicznego porównania nivolumabu z DDMVAC lub z GEM+CIS stosowanych w adjuwancie, w przypadku braku uprzednio zastosowanego schematu opartego o cisplatinę w neoadjuwancie.

Ze względu na braki danych przeprowadzenie analizy ekonomicznej (użyteczności-kosztów) wymagałoby przyjęcia wielu założeń. Wynik takiej analizy będzie obciążano błędem (związanym z przeszacowaniem jak i niedoszacowaniem poszczególnych parametrów). Nie będzie informatywny i nie będzie dawał możliwości wnioskowania.

Z tego względu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej i poniżej upraszczająco zestawiono koszty leczenia adjuwantowego nivolumabem i schematami chemioterapii (DDMVAC i GEM+CIS).

W kontekście analizy wpływu na budżet, ewentualnie przejęcie przez nivolumab chorych, którzy są leczeni chemioterapią opartą na cisplatinie, spowoduje, że oszacowane w analizie BIA wartości mogą być nieznacznie przeszacowane. Błąd przeszacowania będzie niewielki ze

względu na dysproporcję w kosztach terapii (bardzo niski koszt chemioterapii opartej na cisplatinie).

Poniżej zestawiono dane, na podstawie których policzono koszty leczenia adjuwantowego niwolumabem i schematami chemioterapii (dane przyjęto zgodnie z metodyką prezentowaną w analizie ekonomicznej).

Tab. 1. Schematy dawkowania leków przyjęte w analizie.

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Długość leczenia	Źródło
NIV	niwolumab	240 mg	D1, D15	17,2 podań (wg modelu ekonomicznego)	CheckMate 274
GEM+CIS	gemcytabina	1 000 mg/m ²	D1, D8, D15	cykl: 28 dni 4 cykle chemioterapii (zalecenia PTO 2022)	Zhegalik 2020 ¹
	cisplatyna	70 mg/m ²	D1		
DDMVAC	gęsta dawka metotreksatu	30 mg/m ²	D1	cykl: 14 dni 4 cykle chemioterapii (zalecenia PTO 2022)	Sternberg 2015 ²
	winblastyna	3 mg/m ²	D2		
	doksorubicyna	30 mg/m ²	D2		
	cisplatyna	70 mg/m ²	D2		

Tab. 2. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie	3 927	3 927,00
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1 081,6* (GEM+CIS)
			540,8** (DDMVAC)

*4 miesiące (4 cykle po 28 dni); **2 miesiące (4 cykle po 14 dni).

Tab. 3. Koszty jednostkowe podania leków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	390,00

Tab. 4. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt na mg, PLN/mg
	NFZ
██████████	██████
██████████	██████
gemcytabina	██████
cisplatyna	██████
karboplatyna	██████
metotreksat	██████

Lek	Koszt na mg, PLN/mg
	NFZ
doksorubicyna	■
winblastyna	■

Tab. 5. Zestawienie wyników.

	■	■	■
■			
■	■		
■			■
■			■
■		■	
■		■	
■		■	
■		■	
■		■	
■		■	
■		■	
■		■	
■		■	
■		■	
■	■	■	■
■	■	■	■
■		■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Powierzchnia ciała pacjentów: 1,79 m² (zgodnie z analizą ekonomiczną).

2 Analiza wpływu na budżet

Uwaga:

Wnioskodawca nie przedstawił również właściwej do oceny analizy wpływu na budżet. Model elektroniczny pozwala na przeprowadzenie oszacowań oraz analizę wyników wyłącznie do populacji ograniczonej do prognozowanego przejęcia rynku przez nivolumab (125 pacjentów w I roku oraz 207 w roku II). Nie uwzględniono wydatków ponoszonych we właściwej populacji docelowej oszacowanej na odpowiednio 478 oraz 488 pacjentów (§ 6 Rozporządzenia w całości).

Odpowiedź:

Należy zwrócić uwagę, że ze względu na porównanie się z obserwacją, czyli z brakiem aktywnego leczenia i zerowych kosztach komparatorów rozszerzenie populacji o dodatkowych chorych, którzy nie będzie korzystać z leczenia będzie miało mały i wyłącznie proporcjonalny wpływ na wyniki scenariusza istniejącego i [REDAKTOWANE].
[REDAKTOWANE] Dowolne rozszerzenie populacji potencjalnej (bez zmiany w liczbie chorych leczonych nivolumabem), nie będzie miało wpływu na inkrementalny wynik analizy.

	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

3 Dodatkowe dane kliniczne

Poniżej przedstawiono wyniki dla przedłużonej obserwacji z badania CheckMate 274 trial.

Dane zostały zaprezentowane w trakcie kongresu ASCO Genitourinary Cancers Symposium w lutym 2023 r. (LBA443 Oral Abstract Session)

Źródło: https://s3.amazonaws.com/files.oncologymeetings.org/prod/s3fs-public/2023-02/GU23-Urothelial-Carcinoma.pdf?2u2Ve.mR6ee2XIsuox5U6lvMmUhzb5_T

Wyniki przedłużonej obserwacji z badania CheckMate 274 (mediany czasu obserwacji 36,1 mies., z minimalnym okresem obserwacji 31 6 mies.) potwierdziły długofalową skuteczność leczenia nivolumabem.


Dla wszystkich kluczowych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego, wykazano utrzymujące się korzyści kliniczne, a oszacowane HR wskazują na powiększającą się numeryczną poprawę względem placebo w porównaniu z oceną po 25,5 mies.(patrz tabela poniżej).

Tab. 7. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 274 w populacji PD-L1 \geq 1% w przedłużonej obserwacji.

Punkt końcowy		NIV (N=140)	Placebo (N=142)
Mediana czasu obserwacji NIV: 25,5 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 22,4 mies.			
DFS	Mediana czasu obserwacji NIV: 25,5 mies.	mediana, mies. [95%CI]	na [22,1; na]
		HR [95%CI] NIV vs placebo	0,53 [0,38; 0,75], p<0,05
	Mediana czasu obserwacji: 36,1 mies.	mediana, mies. [95%CI]	52,6 [21,2; na]
		HR [95%CI] NIV vs placebo	0,52 [0,37; 0,72], p<0,001
NUTRSF	Mediana czasu obserwacji NIV: 25,5 mies.	mediana, mies. [95%CI]	na [25,8; na]
		HR [95%CI] NIV vs placebo	0,54 [0,39; 0,77], p<0,05
	Mediana czasu obserwacji: 36,1 mies.	mediana, mies. [95%CI]	52,6 [29,7; na]
		HR [95%CI] NIV vs placebo	0,53 [0,38; 0,74]
DMFS	Mediana czasu obserwacji NIV: 25,5 mies.	mediana, mies. [95%CI]	na [26,0; na]
		HR [95%CI] NIV vs placebo	0,60 [0,41; 0,88], p<0,05
	Mediana czasu obserwacji: 36,1 mies.	mediana, mies. [95%CI]	na [44,0; na]
		HR [95%CI] NIV vs placebo	0,58 [0,40; 0,84]

DFS - przeżycie wolne od choroby; NUTRSF - przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym; DMFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych.

Spis tabel

Tab. 1. Schematy dawkowania leków przyjęte w analizie.	7
Tab. 2. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych.	7
Tab. 3. Koszty jednostkowe podania leków.	7
Tab. 4. Koszty zakupu leków.	7
Tab. 5. Zestawienie wyników.....	8
	10
Tab. 7. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 274 w populacji PD-L1 \geq 1% w przedłużonej obserwacji.....	12

¹ Zhegalik AG, Polyakov SL, Rolevich AI, et al. Long-term results of a single-center prospective randomized trial assessing efficacy of a shortened course of adjuvant chemotherapy after radical cystectomy in patients with locally advanced bladder cancer. Central European journal of urology. 2020;73(1):26.

² Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2015;16(1):76-86.