



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 60/2023 z dnia 5 czerwca 2023 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum)
w ramach programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów
z rakiem urotelialnym (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518;*
- *Opdivo (niwolumab), konc. do sporządzania r-ru do inf., 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501,*

w ramach programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *rozważenie ujednoczenia kryterium czasu do rozpoczęcia terapii adjuwantowej (120 vs 90 dni od zabiegu operacyjnego) zapisanego w programie, w stosunku do rekomendacji PTOK;*
- *zawężenie populacji rekrutowanej do pacjentów u których wcześniej stosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na związkach platyny.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak urotelialny (prześciowokomórkowy) stanowi >90% przypadków raka pęcherza moczowego i należy do najczęstszych nowotworów złośliwych. Częściej występuje u mężczyzn. Zapadalność wzrasta z wiekiem, zazwyczaj rozpoznawany jest po 60. r.ż. Etiologia nie jest w pełni poznana, jako czynniki ryzyka wskazuje się m.in. palenie papierosów, narażenie na aminy i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, zakażenia układu moczowego. Inwazyjny rak urotelialny definiowany jest jako przekraczający błonę podstawną, a głębokość nacieku jest kluczowym czynnikiem wpływającym na rokowanie. Odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 50%.

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1144.0, Niwolumab), zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Opdivo (nivolumab) w odniesieniu do raka urotelialnego był przedmiotem oceny w AOTMiT:

- w ramach programu lekowego: „leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, doprecyzowane wskazanie obejmowało leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej związek platyny;
- we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) (zlecenie 292/20192);
- we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach RDTL (zlecenie 168/20203).

Niwolumab w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC nie był dotychczas przedmiotem prac w Agencji.

Dowody naukowe

W ramach analizy włączono 1 badanie RCT CheckMate 274, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu (NIVO) z placebo (PLC), obejmujące pacjentów z inwazyjnym rakiem urotelialnym po radykalnej resekcji (niezakończone) (Bajorin DF et al. NEJM 2021;384:2102-14.). Nie przedstawiono wyników dwóch drugorzędowych punktów końcowych, dotyczących przeżycia całkowitego (OS) dla populacji z PD-L1 $\geq 1\%$, a także dla przeżycia specyficznego dla choroby (ang. disease specific survival, DSS), które zostaną ocenione w dłuższej perspektywie.

Wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ uzyskana mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS) w grupie NIVO nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC wyniosła 8,41 m-cy. Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe (o 45%) w grupie NIVO w porównaniu z PLC. Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od choroby po 6 m-ch, wynosił 74,5% w grupie NIVO i 55,7% w grupie PLC, natomiast po 12 m-ch odsetek ten wyniósł odpowiednio: 67% oraz 46%. Różnice były istotne statystycznie.

Wśród pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ uzyskana mediana przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) w grupie NIVO nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC wyniosła 10,8 m-cy. Ryzyko nawrotu poza układem moczowym było istotnie niższe (o 46%) w grupie NIVO w porównaniu z PLC. Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od nawrotu poza układem moczowym po 6 m-ch, wynosił 75,3% w grupie NIVO i 56,7% w grupie

PLC, po 12 m-ch natomiast odsetek wyniósł odpowiednio: 68,7 % oraz 46,7%. Różnice były istotne statystycznie.

Stosowanie NIVO w porównaniu do PLC związane było z istotnym statystycznie niższym (o 39%) ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych. Obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły przerzuty odległe do 6. m-ca terapii oraz do 12. m-ca terapii.

Jakość życia: ryzyko potwierdzonego pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ było istotnie statystycznie mniejsze (o 37%) w grupie NIVO w ocenie EQ-5D-3L VAS. W ocenie jakości życia wg EORTC-C30 ryzyko dotyczące pogorszenia się stanu zdrowia wykazywało tendencję niższą w grupie NIVO w porównaniu do PLC, wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie z niwolumabem (NIVO) w porównaniu do placebo (PLC), jednak zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w obydwóch grupach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie większą częstością w grupie NIVO w porównaniu do PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 występowały ze zbliżoną częstością w obydwóch grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie NIVO w porównaniu do PLC. Istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z NIVO niż PLC występowały biegunki, świąd, wysypki, wysypki plamisto-grudkowej, zmęczenie, niedoczynność i nadczynność tarczycy. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie PLC należały natomiast infekcja dróg moczowych oraz progresja nowotworu złośliwego.

Odnalezione wytyczne postępowania w leczeniu raka urotelialnego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wytyczne polskie (PTOK 2022) oraz europejskie (ESMO 2021) nie rekomendują stosowania adjuwantowej immunoterapii z uwagi na brak pełnych wyników badań klinicznych (brak udokumentowanej przewagi w zakresie OS). Wytyczne amerykańskie (NCCN 2023) wskazują niwolumab jako alternatywę dla adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie. Wytyczne NCCN 2023 rekomendują niwolumab u pacjentów ze stopniem zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+, u których wcześniej zastosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie.

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonują dwie rekomendacje pozytywne (HAS 2022, G-BA 2022/2023), trzy rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2022, SMC 2023, CADTH 2022) i jedna rekomendacja negatywna (PBAC 2022).

Problem ekonomiczny

Stosowanie niwolumabu w miejsce placebo jest w wariancie z RSS, jak i bez uwzględniania RSS.

Przedstawiono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. zmianę powierzchni ciała pacjentów, kosztów leczenia po nawrocie czy brak utraty użyteczności z powodu działań niepożądanych. W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wniosku. W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi z RSS bez RSS.

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS wskazują, że po objęciu refundacją leku Opdivo wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego,

Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS wskazują na odpowiednio większy wzrost kosztów zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji:

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności w sposobie określenia technologii opcjonalnej. Analiza danych NFZ wskazuje bowiem, że wykorzystanie związków platyny (karboplatyny lub cisplatyny) do 120 ew. 90 dni po zabiegu radykalnej cystektomii, rozumiane jako leczenie adjuwantowe raka pęcherza moczowego, dotyczyło łącznie 11,28% pacjentów. Są to zatem pacjenci odpowiadający definicji populacji docelowej, u których związki platyny nie były wykorzystane w leczeniu neoadjuwantowym, a nie wykazywali przeciwwskazań do ich stosowania.

Główne argumenty decyzji

- Względna skuteczność kliniczna leku Opdivo w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego potwierdzona we wstępnych wynikach badania RCT;
- Umiarkowana efektywność kosztowa proponowanego rozszerzenia programu lekowego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.5.2023 „Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją

PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0";
data ukończenia: 24.05.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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