



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 50/2025 z dnia 5 maja 2025 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym
(ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiole. 10 ml, GTIN: 05909991220518;*
- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, GTIN: 05909991220501;*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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. 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. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niwolumabu to 19 czerwca 2015 r., natomiast data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu to 23 maja 2024 r. Zarejestrowane

wskazanie do stosowania w leczeniu raka urotelialnego: Opdivo w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Rak pęcherza odpowiada za 3% nowotworów złośliwych i 2,1% zgonów onkologicznych. W Polsce rocznie diagnozuje się ok. 5600 przypadków i odnotowuje 3000 zgonów (2021). Występuje czterokrotnie częściej u mężczyzn. W latach 2010–2018 zachorowalność wzrosła o 14% u mężczyzn i 36% u kobiet, a śmiertelność odpowiednio o 25% i 40%. 5-letnie przeżycie osiąga <50%; przy przerzutach – ok. 8%. U 50–80% pacjentów dochodzi do nawrotu guza powierzchniowego, z czego 10–25% progresuje do postaci naciekającej. Po cystektomii, u nawet 50% chorych z MIBC rozwija się odległy nawrót, głównie w ciągu 2–3 lat, choć możliwy jest również po 10 latach.

Najczęściej stosowaną technologią alternatywną dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu jest gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem.

W ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM niwolumab podlega refundacji w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 od 01.11.2023 r.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją CheckMate 901, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) ze stosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC). Do analizy włączono również przeglądy systematyczne: Di Civita 2024, Monteiro 2024 i Maiorano 2024.

Po okresie obserwacji 33,4 mies. wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w przypadku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) o 22%. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów w grupie NIVO-CT wyniosła 21,7 mies. [95%CI: 18,6; 26,4] i 18,9 mies. [95%CI: 14,7; 22,4] w grupie GC. Po okresie obserwacji 33,4 mies. nie odnotowano IS różnic między badanymi grupami w zakresie odsetków chorych przeżywających po 12 oraz po 24 mies. Odsetek pacjentów przeżywający po 12. i 24. mies. był nominalnie wyższy w grupie chorych stosujących NIVO-CT.

Po okresie obserwacji 33,4 mies. w ocenie BICR wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż u pacjentów

leczonych chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną). W grupie pacjentów NIVO-CT odnotowano niższe ryzyko progresji choroby o 28% w porównaniu do grupy GC (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], $p=0,001$). W ocenie badacza analiza przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów leczonych NIVO-CT w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią GC – ryzyko progresji choroby było niższe o 30% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], $p<0,05$). Po okresie obserwacji 33,4 mies. istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie NIVO-CT pozostawał bez progresji choroby zarówno po 12 mies., jak i po 24 mies. w porównaniu do pacjentów przyjmujących chemioterapię (GC).

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły: zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia nasilenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Po okresie obserwacji wynoszącym 33,4 mies. u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: anemia, zmniejszony apetyt, zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszona liczba białych krwinek, świąd, wysypka, niedoczynność tarczycy. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem.

W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia IS częściej w grupie pacjentów stosujących NIVO-CT odnotowano występowanie zmniejszonej liczby białych krwinek. Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia pozostałych AEs związanych z leczeniem ≥ 3 .

W ramach przeglądu systematycznego Monteiro 2024 oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą Di Civita 2024 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność immunoterapii w porównaniu do chemioterapii w zakresie PFS i OS. W ramach przeglądu Maiorano 2024 wykazano, iż ryzyko zgonu było numerycznie niższe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC bez względu na ekspresję PD-L1 (brak IS).

Ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak badań odzwierciedlających w pełni praktykę kliniczną w Polsce, zgodnie z którą pacjenci bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii mogą otrzymać terapię podtrzymującą awelumabem. W badaniu CheckMate 901 tylko niewielki odsetek pacjentów przyjmował awelumab po przerwaniu lub ukończeniu leczenia oraz przed progresją choroby. Ponadto, na co zwrócił uwagę G-BA w rekomendacji

refundacyjnej dla Opdivo, projekt badania CheckMate 901 wskazuje, że u pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii, nie zaplanowano leczenia podtrzymującego awelumabem. Awelumab w ramach leczenia podtrzymującego stosowano jedynie u niewielkiej części pacjentów w grupie kontrolnej, co oznacza, że u istotnej części pacjentów objętych badaniem nie wdrożono odpowiedniego leczenia porównawczego. Należy uznać, że brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą ze schematem zawierającym awelumab i na tej podstawie nie można wnioskować o dodatkowej korzyści.

Dodatkowym ograniczeniem analizy klinicznej stanowi fakt, iż badanie CheckMate 901 nie obejmowało pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Uznać więc można, że charakterystyka populacji badania CheckMate 901 nie odzwierciedla w pełni populacji pacjentów, którzy będą mogli być leczeni w ramach proponowanego programu lekowego w zakresie powyższego wskazania.

Wytyczne kliniczne

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano cztery aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka urotelialnego: polskie (PTOK 2024), ogólnoeuropejskie (EAU 2025, ESMO 2024) oraz amerykańskie (NCCN 2025.1).

Zalecenia dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka urotelialnego zostały uwzględnione w wytycznych międzynarodowych i krajowych organizacji onkologicznych i urologicznych – EAU, NCCN, ESMO oraz PTOK. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2025) rekomendują schemat cisplatyna/gemcytabina + niwolumab jako alternatywę dla chorych kwalifikujących się do cisplatyny, ale niemających dostępu do enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem (zalecenie silne). Amerykańskie wytyczne NCCN (2025.1) wskazują schemat gemcytabina + cisplatyna + niwolumab jako leczenie pierwszego wyboru (kategoria 1) w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Dodatkowo zalecane jest leczenie podtrzymujące niwolumabem po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię (kategoria 1). Wytyczne ESMO (2024) również uwzględniają skojarzenie niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną jako alternatywę u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać EV+Pembro (poziom dowodów I, rekomendacja A). Monoterapia ICI, w tym niwolumabem, nie jest zalecana w pierwszej linii (I, D). Wytyczne PTOK (2024) wskazują na możliwość stosowania chemioimmunoterapii (GCN), czyli leczenia skojarzonego gemcytabina + cisplatyna + niwolumab u chorych na uogólnionego raka urotelialnego, bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunta) i bez przeciwwskazań do cisplatyny.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) w miejsce chemioterapii opartej na gemcytabinie w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem jest [REDAKTOWANE]. Przy uwzględnieniu RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [REDAKTOWANE], natomiast w wariancie bez RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 677 066 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR (niezależnie od uwzględnienia RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy są [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto zarówno w wariancie z RSS, jak też bez RSS.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać przyjęty w analizie podstawowej 30-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%), przyjęty horyzont jest zbyt długi. Ponadto w ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla NIVO-CT jest GC±AVE. Należy jednak zauważyć, że w AKL brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę porównawczą NIVO-CT z awelumabem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu w wariancie z RSS nastąpi [REDAKTOWANE], natomiast w wariancie bez RSS wydatki NFZ wzrosną o ok. 31,0 mln w I roku i 62,0 mln zł w II roku refundacji.

Ograniczeniem analizy są niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej, a rzeczywisty wpływ na budżet może być wyższy niż oszacowany.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację australijską PBAC 2024 oraz niemiecką rekomendację G-BA 2024 (brak dodatkowej korzyści). Według PBAC 2024 u części pacjentów zastosowanie NIVO-CT zapewnia niewielką poprawę skuteczności w porównaniu z głównym komparatorem (GC). Efektywność kosztowa będzie akceptowalna w przypadku obniżenia ceny oraz wprowadzenia RSS obejmującego stosowanie niwolumabu w pierwszej i dalszych liniach leczenia.

Według G-BA 2024 dodatkowa korzyść dla stosowania NIVO-CT w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego nie została udowodniona ze względu na brak odpowiednich danych – ograniczenia metodologiczne badania CheckMate-901 (projekt badania wskazuje, że u pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii, nie zaplanowano leczenia podtrzymującego awelumabem. Awelumab w ramach leczenia podtrzymującego stosowano jedynie u niewielkiej części pacjentów w grupie kontrolnej, co oznacza, że u istotnej części pacjentów objętych badaniem nie wdrożono odpowiedniego leczenia porównawczego).

Główne argumenty decyzji:

- *Brak badań potwierdzających praktyczną skuteczność kliniczną;*
- *Brak badań klinicznych uwzględniających jako komparator leczenie podtrzymujące awelumabem;*
- *Analiza kliniczna nie odzwierciedla w pełni populacji pacjentów, którzy będą mogli być leczeni niwolumabem (rak gruczołu krokowego);*
- *Znaczący wzrost wydatków płatnika.*

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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.10.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)«”; data ukończenia: 25.04.2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie ekspertów 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 Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.