



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu
lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501,*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,*

w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0 niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych). Brak jest odrębnego kodu ICD-10 dla poszczególnych postaci morfologicznych choroby. Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na: raki niedrobnokomórkowe (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków, raki drobnokomórkowe – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków, rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków. Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością. Tak jak w przypadku innych nowotworów, przy rozpoznaniu niedrobnokomórkowego raka płuca stosuje się klasyfikację TNM w celu oceny cech guza pierwotnego oraz obecności przerzutów.

Rak płuca stanowi 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania

wynosi ~60 lat. W Polsce rak płuca stanowi odpowiednio: 16% i 9% wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet oraz jest przyczyną odpowiednio: 28% i 17% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i kobiet. Wczesne stadium raka płuc może początkowo przebiegać bezobjawowo, co przyczynia się do późnego rozpoznania i niedostatecznie wczesnego wdrożenia odpowiedniej terapii. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jediną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja miąższu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie, 5 lat przeżywa jedynie ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV), mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG4, które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 oraz PD-L2. Lek nasila funkcje limfocytów T (w tym odpowiedź przeciwnowotworową) poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 oraz PD-L2 do receptora PD-1. Z informacji wynikającej z wniosku refundacyjnego lek Opdivo (niwolumab) wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u pacjentów dorosłych, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. Zalecana dawka leku (Opdivo) wynosi 360 mg podawanego i.v. w ciągu 30 min. W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 3 cykle. Opdivo jest zarejestrowany do stosowania w ściśle określonych sytuacjach klinicznych u pacjentów onkologicznych w następujących rozpoznaniach: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodkina, rak nerkowokomórkowy, złośliwy międzybłonniak opłucnej, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak urotelialny, rak jelita grubego w tym odbytnicy, płaskonabłonkowy rak przełyku, gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W analizowanej aktualnie sytuacji, refundacja leku ma być zgodna z wnioskowanym wskazaniem, kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, określonym czasem leczenia w programie, kryteriami wyłączenia z programu, ustalonym w programie dawkowaniem leku, przeprowadzaniem badań kwalifikujących i monitorujących skuteczność i bezpieczeństwo leku.

Liczebność pacjentów ze stwierdzonym nowotworem złośliwym oskrzela lub płuca (ICD-10: C34), u których sprawozdano świadczenia D01 „Złożone zabiegi klatki piersiowej” oraz D02 „Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej” w latach 2018 r. - 06.2023 r. wg raportów NFZ są trudne w interpretacji z uwagi

na możliwość zdublowania poszczególnych rekordów (jeden pacjent może być rozliczany w różnych świadczeniach z osobną). Wg opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, liczba osób chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, w stadium II-IIIa wynosi ok. 2500, a w ciągu roku odnotowuje się ok. 3 000 nowych zachorowań. Po objęciu refundacją nowej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 70% osób w stadium raka II-IIIa. Populację w stadium raka IIIB (T2-T4, N2 wg TNM 8. edycja) stanowi 800 pacjentów, przy 1000 nowo diagnozowanych pacjentach rocznie. Po objęciu refundacją nowej technologii, byłaby ona stosowana u ok. 10% osób w stadium IIIB (T2-T4, N2 wg TNM 8. edycja), z zastrzeżeniem, iż wykonanie resekcji u tych pacjentów jest rzadko uzasadnione.

Wnioskowane wskazanie dotyczy chorych, u których rozpoznano resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium II-IIIa + IIIB (tylko dla T2-T4 N2) w terapii neoadjuwantowej. We wnioskowanym wskazaniu brak dotychczasowej oceny AOTMiT.

Dowody naukowe

W ocenie skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii brano pod uwagę zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Cancer Institute (NCI), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Thoracic Society (BTS), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO). Zidentyfikowano 3 wytyczne kliniczne, w których uwzględniono zastosowanie niwolumabu w ramach terapii neoadjuwantowej w leczeniu NSCLC w stadiach IB-IIIB (ASCO 2023, NCCN 2023, NCI 2023). Oceniana terapia jest wskazana jako leczenie pierwszego wyboru populacji docelowej (NCCN 2023, ASCO 2023), natomiast w wytycznej NCI 2023 oceniana technologia została wymieniona jako jedna z metod leczenia. Dodatkowo w dokumentach wskazano, iż stosuje się również w ramach terapii neoadjuwantowej chemioterapię, terapię chemioradiacyjną oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią. Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, według aktualnie obowiązującego programu lekowego B.6 immunoterapia (inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych) może być stosowana w programie B.6 jednorazowo, co wynika z braku solidnych dowodów naukowych dowodzących wartości ponownego stosowania immunoterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych badań z losowym doбором chorych, których celem było określenie wartości kilkukrotnego stosowania immunoterapii. W aktualnie stosowanej terapii ograniczeniem wartości neoadjuwantowej chemioterapii u chorych na NDRP jest niewielki odsetek odpowiedzi i niewielkie zwiększenie wskaźnika całkowitego przeżycia oraz obecność przeciwwskazań do chemioterapii u części chorych. Konsultant Krajowy wskazuje również,

że niewłaściwe wykorzystanie neoadjuwantowej immunochemioterapii może być następstwem niedostatecznego oznaczania ekspresji PD-L1. Większe korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii dotyczą – w największym zakresie – chorych z zaawansowaniem w stopniu IIIA (redukcja – 46% wobec 13% w stopniach I-II), chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego (redukcja – 50% wobec 23% w raku płaskonabłonkowym) i chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% (redukcja – 76% wobec 42% w przypadku ekspresji wynoszącej 1-49%). Korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii mogą być niewielkie u chorych w stopniu zaawansowania IIIB (w zasadzie chorzy w stopniu IIIB nie powinni być poddawani leczeniu chirurgicznemu).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło jedno badanie pierwotne z randomizacją – CheckMate 816, w którym oceniano skuteczność stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej (neoNIVO-CT) w porównaniu do terapii chemioterapii stosowanej w ramach terapii (neoCT). Dodatkowo wnioskodawca do przeglądu włączyło 4 badania wtórne – NICE STA 2022, Marinelli 2023, Olivares-Hernandez 2023 i CADTH 2023.

Poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 \geq 1%. Dla mediany czasu obserwacji również 41,4 miesiąca ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było niższe o 53% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT. Nie stwierdzono istotności statystycznej. Brak jest danych dotyczących median czasu do zgonu lub przerzutów odległych dla obu ramion. Zgon lub przerzut odległy stwierdzono u 7/81 (9%) pacjentów w grupie neoNIVO-CT oraz u 13/86 (15%) pacjentów w grupie neoCT, OR=0,53 (0,20-1,41) p = nie istotne statystycznie.

Analiza ograniczeń uzyskanych wyników wskazuje na: wykonanie porównania na populacji całkowitej, bez wykonanej stratyfikacji populacji na ekspresję PD-L1; różnice w klasyfikacjach TNM w badaniach, związanych z czasem przeprowadzania badań włączonych do porównania pośredniego (lata 2009-2015 r.), niską lub umiarkowaną jakość badań.

Problem ekonomiczny

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, dotyczących ocenianej technologii medycznej, nie odnaleziono żadnych dokumentów, w związku z czym nie jest możliwe przeprowadzenie porównania założeń i danych z AE wnioskodawcy z innymi opublikowanymi analizami. W ramach oszacowań AE wykazano, iż oceniana technologia medyczna jest droższa i skuteczniejsza od komparatorów. Uwzględnione w AE dane miały ograniczenia, jednak przeprowadzone analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z podstawowego wariantu oszacowań. Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu

neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o kilka milionów PLN. Należy zwrócić uwagę, że dla populacji polskiej nie zostały odnalezione dane wysokiej jakości dot. ekspresji PD-L1, w związku z czym przedstawione zostały wyniki pochodzące z badania CheckMate-816. W badaniu CheckMate-816 ponad połowę chorych stanowiła populacja azjatycka, a europejska – ok. 20%.

Główne argumenty decyzji

- *4 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023), w których zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej.*
- *Terapia efektywna kosztowo.*

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. 826 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.423.1.2.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: PL: B.6 »Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)«”, data ukończenia: 20.03.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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