



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 415/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka 4 ml, we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), pod warunkiem wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny.*

#### Uzasadnienie

*Produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie, w tym pięciokrotnie w leczeniu raka nerki (ICD-10: C64) i raz w leczeniu raka urotelialnego (kody ICD-10: C65, C66, C67, C68). Zarówno w Opinii Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji objęcie refundacją leku Opdivo w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD 10: C65, C66, C67, C68)” było niezasadne z uwagi na budzące wątpliwości porównanie pośrednie niwolumabu z paklitakselem, wykorzystujące model regresji, co wpływało na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu.*

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak miedniczki nerkowej to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych (wywodzących się z nabłonka przejściowego dróg moczowych, urothelium) – stanowi około 5% przypadków raka urotelialnego. W 2016 roku odnotowano w Polsce 291 przypadków zachorowania oraz 145 zgonów z tej przyczyny.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których niwolumab porównano z pembrolizumabem w leczeniu II linii raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia, odnaleziono natomiast 2 badania, w których niwolumab stosowano w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego - Checkmate 032 i Checkmate 275.

Badanie CheckMate 032 stanowi próbę kliniczną I/II fazy, obejmującą zastosowanie niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych nowotworach litych w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. W raporcie ograniczono się do przedstawienia wyników dotyczących monoterapii niwolumabem u populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej), u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (n=78). Poprzednia chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowiła pierwszą lub kolejną linię leczenia choroby uogólnionej lub stanowiła terapię adjuwantową lub neoadjuwantową w przypadku lokalnie zaawansowanego, nieresekcyjnego guza, przy czym nawrót choroby nastąpił w ciągu roku od jej zakończenia. Ponadto w badaniu wzięli udział również pacjenci, którzy odmówili przyjmowania chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej lub lokalnie zaawansowanej, nieoperacyjnej.

W badaniu II fazy CheckMate 275 (n=265) populację stanowili dorośli z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem urotelialnym, którego postęp (progresja lub nawrót) wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Mediana całkowitego przeżycia pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 8,6 miesiąca (Checkmate 275) i 9,9 miesiąca (Checkmate 032), a mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 1,9 i 2,8 miesiąca. Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem w badaniach, u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł od 20% do 26%. Natomiast odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie niwolumabem wyniósł od 14 do 15%.

### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach Checkmate 032 i 275 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 69% i 85% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu Checkmate 032 wystąpiły u 12% pacjentów. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w powyższych badaniach wystąpiły u 4-8% chorych. Najczęściej raportowanymi

zdarzeniami 3 i 4 stopnia były wysypka, zmęczenie, duszności, biegunka oraz podwyższony poziom lipazy i amylazy.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Profil bezpieczeństwa niwolumabu jest korzystniejszy od chemioterapii. U pacjentów z ekspresją receptora PD-L1 (PL-L1>1%) klinicznie korzystny jest zarówno odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) jak i przeżycie całkowite (OS). U pacjentów z niską ekspresją receptora PD-L1 (PL L1<1%) zastosowanie niwolumabu przyniesie prawdopodobnie porównywalny efekt do chemioterapii zarówno w zakresie ORR jak i OS. nie zidentyfikowano takiego poziomu ekspresji PD-L1, która umożliwiłaby wskazanie populacji mogącej uzyskać największą korzyść z zastosowania niwolumabu. Zdaniem Committee on Medicinal Products for Human Use relacja korzyści do ryzyka monoterapii niwolumabem lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Opdivo wynosi [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] od kosztu 3 miesięcznej terapii lekiem Keytruda. Oparcie kalkulacji na cenach z Obwieszczenia MZ, koszt refundacji 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo jest niższy o ponad 56 tys. PLN od kosztu 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda.

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

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej dla niwolumabu ograniczono się do kosztów terapii na 1 pacjenta.

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

W wytycznych NCCN z 2019 r. zaznaczono, iż w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym/ przerzutowym górnych dróg moczowych, po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych cząsteczek. Ponadto wskazano, że preferowaną terapią w przypadku II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka górnych dróg moczowych, po wcześniejszym leczeniu opartym na związkach platyny, jest pembrolizumab (najwyższa siła rekomendacji), a alternatywnymi preferowanymi terapiami są inhibitory punktów kontrolnych takie jak: niwolumab, durwalumab, awelumab, atezolizumab oraz erdafitynib u pacjentów podatnych na zmiany genetyczne FGFR3 lub FGFR2.

*Komparatorem dla niwolumabu może być pembrolizumab z uwagi na rejestrację w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię pochodnymi platyny.*

**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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.108.2019 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)”. Data ukończenia: 14 grudnia 2019 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.