



Opinia nr 98/2020

z dnia 26 sierpnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67).

Wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą Tafuri 2020 i Zhang 2020 wskazują na podobną efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów (pembrolizumab, atezolizumab).

Wyniki badań włączonych do ww. opracowań wtórnych wskazują, że pacjenci stosujący niwolumab osiągają przeżycie całkowite wynoszące od 8,7 do 9,7 miesiąca (mediana). Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła w badaniach dla niwolumabu od 2,0 - 2,8 miesiąca. Należy przy tym podkreślić, że włączona do badań populacja była szersza niż wnioskowana i uwzględniała pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nie podano jednak informacji jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują niwolumab jako jedną z opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w ocenianym wskazaniu.



Niemniej jednak, oszacowania wpływu na wydatki płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii ze środków publicznych wskazują na stosunkowo duże obciążenie budżetu, przy zaledwie 3 miesiącach trwania terapii. W przypadku ewentualnego finansowania terapii w większej populacji (a na to wskazuje opinia eksperta dot. liczby pacjentów), wymagane będzie wdrożenie systemowego rozwiązania refundacyjnego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml oraz fiolka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono dotychczasowe leczenie populacji docelowej, obejmujące leczenie chirurgiczne (cystektomię z usunięciem wybranych okolicznych narządów w obrębie miednicy mniejszej oraz wycięcie płata płuca) oraz leczenie farmakologiczne (chemioterapia wg schematu cisplatyna + gemcytabina z progresją zmian przerzutowych w płucach, następnie niwolumab z dobrą tolerancją leczenia).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak pęcherza moczowego zazwyczaj jest złośliwym nowotworem, w przeważającej części (90%) rozwijającym się z komórek urotelium, czyli nabłonka wyściełającego drogi moczowe. Zmiany tego typu zlokalizowane są najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Pod względem morfologicznym większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Ze względu na postać kliniczną raka urotelialnego wyróżnia się: raka śródnabłonkowego (in situ), nowotwory powierzchniowe – brodawczaki i nowotwory naciekające.

Roczny poziom zachorowalności w Polsce w 2014 r. wyniósł 6 700 osób, z czego 76% stanowili mężczyźni (5 100), a 24% kobiety (1 600). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok): 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet.

Następstwami analizowanego problemu zdrowotnego są: przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia, niezdolność do pracy, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz przedwczesny zgon.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi alternatywami dla terapii niwolumabem w analizowanym wskazaniu mogą być: pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym te substancje lecznicze zostały wykluczone jako komparator. Za alternatywne technologie medyczne dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu uznano pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) oraz atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych oraz w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji;
- leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT – ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego nawrotowego lub z przerzutami raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wskazanie oceniane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących wyłącznie populacji pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, a także nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranymi komparatorami, tj. pembrolizumabem lub atezolizumabem.

Odnaleziono natomiast i włączono do analizy dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą dotyczące oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 i PD-L1 (m.in. niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu):

- Zhang 2020 – przegląd dot. populacji z zaawansowanym rakiem urotelialnym. Włączono badania RCT z grupą kontrolną oraz badania jednoramienne, łącznie 14 badań (choć do metaanalizy włączono jedynie 10 z uwagi na niejednorodność), w tym 2 dla niwolumabu: Sharma 2016 (CheckMate 032), Sharma 2017 (CheckMate 275).
- Tafuri 2020 – przegląd dot. pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym w II linii leczenia. Włączono badania prospektywne (≥ 20 pacjentów), w których raportowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie, łącznie 10 badań, w tym 2 dla niwolumabu: Sharma 2016 (CheckMate 032), Sharma 2017 (CheckMate 275).

Badanie Checkmate 032 stanowi próbę kliniczną obejmującą zastosowanie niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w różnych nowotworach litych w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. Opisane w publikacji wyniki dot. monoterapii niwolumabem wybranej kohorty, tzn. 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 zaawansowanej, nieresekcyjnej choroby, 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.

Badanie Checkmate 275 obejmuje populację dorosłych pacjentów (n=270) z przerzutowym lub nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym, którego postęp (progresja lub nawrót) wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny w przypadku choroby przerzutowej (lub w ciągu 12 miesięcy od terapii okołoperacyjnej opartej na pochodnych platyny w przypadku choroby naciekającej warstwę mięśniową).

Skuteczność

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła (w zależności od publikacji):

- w grupie stosującej niwolumab od 8,7 do 9,7 miesiąca;
- w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13,0 miesięcy;
- w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca.

W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji):

- w grupie niwolumabu od 2,0 do 2,8 miesiąca;
- w grupie pembrolizumabu od 2,0 do 2,1 miesiąca;
- w grupie atezolizumabu od 2,1 do 2,7 miesiąca.

Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w poszczególnych grupach wynosił (w zależności od publikacji):

- w grupie niwolumabu od 19,6 do 24,4%;
- w grupie pembrolizumabu od 21,1 do 26,0%;
- w grupie atezolizumabu od 13,4 do 26,2%.

W metaanalizie Zhang 2020 wykazano, że średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1 zaawansowanego raka urotelialnego wynosi 20%, roczne przeżycie (OS) pacjentów wynosi 50% oraz, że w ciągu roku 17% pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, pozostaje wolnych od progresji (PFS) raka urotelialnego. Dla punktu końcowego jakim jest ORR autorzy opracowania przeprowadzili również analizę w podgrupach, ze względu na zastosowaną interwencję, łączone wyniki dla niwolumabu (2 badania), pembrolizumabu (3 badania) i atezolizumabu (5 badań). Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie niwolumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 21%.

W metaanalizie Tafuri 2020 średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 18%, natomiast średni odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 4%.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u następujących odsetków pacjentów:

- w grupie niwolumabu u 59,0-64,5% badanych;

- w grupie pembrolizumabu u 60,6-61,9% badanych;
- w grupie atezolizumabu u 45,8-69,4% badanych.

Zgodnie z wynikami metaanalizy Zhang 2020, w trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, średnio u 65% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, natomiast w trakcie leczenia niwolumabem średnio u 19% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Opdivo, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niwolumab z pembrolizumabem czy atezolizumabem w analizowanej populacji oraz w szerszej populacji pacjentów z rakiem urotelialnym; w odnalezionych opracowaniach wtórnych przedstawiono jedynie zestawienie jakościowe wyników, co generuje ryzyko błędu wynikające z charakteru tej metody.
- Nie odnaleziono również badań, w których niwolumab stosowany był wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w stadium uogólnienia. W badaniach CheckMate dot. niwolumabu populacja wykazywała zmiany w obrębie miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej. Nie podano natomiast informacji jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego.
- W badaniu Checkmate 032 jedynie 27/78 (34,6%), a w badaniu Checkmate 275 114/270 (42%) chorych było leczonych niwolumabem w II linii leczenia choroby przerzutowej. Pozostali pacjenci przeszli więcej niż 1 linię terapii (odpowiednio 65% i 29% w badaniach Checkmate 032 i Checkmate 275) lub w przypadku badania Checkmate 275 29% chorych nie stosowało wcześniej żadnej terapii w tym stadium choroby.
- Dawkowanie niwolumabu we włączonych badaniach było zależne od masy ciała pacjenta i wynosiło 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Wg informacji ze zlecenia MZ przewidziane dawkowanie ocenianego leku jest zgodne z ChPL Opdivo i wynosi 240 mg co 2 tygodnie, w związku z czym istnieje możliwość, że pacjenci uczestniczący w badaniach Checkmate 032 i Checkmate 275 otrzymywali niższą lub wyższą dawkę niwolumabu względem ocenianej, co mogło mieć przełożenie na obserwowaną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Efektywność technologii alternatywnych

Wyniki dot. efektywność technologii alternatywnych zostały przedstawione łącznie z wynikami dla ocenianej technologii medycznej we wcześniejszej części opinii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia (MZ) koszt 3 miesięcy terapii niwolumabem wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. (96 599,52 zł brutto).

Przy założeniu dawkowania pembrolizumabu zgodnie z zalecaną dawką w ChPL Keytruda (200 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 10 fiolek, w związku z czym, koszt terapii wyniósłby 168 995,30 zł.

Przy założeniu dawkowania atezolizumabu zgodnie z zalecaną dawką w ChPL Tecentriq (840 mg co 2 tygodnie lub 1 680 mg co 4 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 4,9 / 5,6 fiolek, w związku z czym koszt terapii wyniósłby 106 574,90 / 121 799,89 zł.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistym zużyciem leku, jak również jego ceną.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta klinicznego, przedstawionej na potrzeby oceny pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), a więc w populacji zbliżonej do aktualnie wnioskowanej, przyjęto, że rocznie populacja docelowa może wynosić 300 osób.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 300 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (28 979 856 zł brutto przy założeniu ceny wg obwieszczenia MZ).

Natomiast koszty terapii z wykorzystaniem technologii alternatywnych, przy analogicznych założeniach jak przedstawione w części dot. konkurencyjności cenowej, wynoszą odpowiednio:

- 50 698 590 zł w przypadku pembrolizumabu (Keytruda);
- 31 972 470 / 36 539 967 zł w przypadku atezolizumabu (Tecentriq).

Ograniczenia

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy też czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego problemu zdrowotnego wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2014)
- European Association of Urology (EAU 2020)

Preferowaną przez wytyczne praktyki klinicznej opcją w leczeniu raka urotelialnego pęcherza moczowego jest zastosowanie odpowiedniego leczenia chirurgicznego, uwzględniającego lokalizację oraz stopień zaawansowania nowotworu. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względu na obecność odległych przerzutów, lub u których doszło do nawrotu / progresji choroby po leczeniu operacyjnym, wytyczne zalecają rozpoczęcie chemioterapii systemowej opartej na pochodnych platyny. W przypadku dalszej progresji choroby po uprzednim leczeniu związkami platyny, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii

z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1: pembrolizumabu, niwolumabu, atezolizumabu, awelumabu lub durwalumabu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.660.2020.3.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Opdivo, (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml oraz fiolka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/