



## Opinia nr 56/2019

z dnia 18 lipca 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64), 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 2017 poz. 1844, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64), 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 nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wynikami badania klinicznego Check Mate 025 stosowanie niwolumabu (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite oraz poprawiło jakość życia pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. interwencjami raportowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. NWB charakteryzował się korzystniejszym od EWE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią oraz niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (ang. *treatment-related adverse events* TRAE).

Wyniki na podstawie badań dotyczących skuteczności praktycznej są zbieżne z wynikami uzyskanymi w badaniu klinicznym.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze ograniczenia w zakresie wnioskowania na podstawie odnalezionych dowodów, gdyż badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana.



## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml),
- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4ml),

we wskazaniu rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są: palenie tytoniu, narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest), otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne, nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienianie miednicy.

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych i jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Częściej występuje u mężczyzn, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) oraz 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Zgodnie z badaniem EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

## Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze polskie wytyczne kliniczne, jako jedną z metod leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki obok nefrotektomii, wskazują immunoterapię, wykorzystującą między innymi oprócz niwolumabu: ipilimumab, interferon alfa, bevacizumab oraz interleukinę 2. Wytyczne uwzględniają także terapię celowaną z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitorami kinazy białkowej treoninowo-serynowej (ang. *mammalian target of rapamycin* mTOR) (temsirolimus, everolimus).

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, kabozantinib i temsirolimus oraz będący przedmiotem oceny niwolumab. Przy czym, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, obowiązujący obecnie w Polsce program lekowy nie umożliwia stosowania leczenia trzeciej linii. Chorzy w przedmiotowej sytuacji są poddawani leczeniu objawowemu.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe, fakt iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) oraz wytyczne kliniczne, dotyczące aktywnego leczenia raka nerki w ramach III linii jako terapię alternatywną przyjęto kabozantinib i ewerolimus.

## 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 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 rejestracyjne leku Opdivo dotyczy monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. W ChPL nie odniesiono się szczegółowo do linii leczenia raka nerki. Wnioskowane wskazanie dotyczy raka nerki w ramach III linii leczenia. Przyjęto, że wnioskowane wskazanie dotyczy postaci zaawansowanej raka nerki po wcześniejszym leczeniu u dorosłych, czyli postaci uwzględnionej w ChPL w zakresie wskazań rejestracyjnych.

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

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy:

- Check Mate 025 – przeprowadzone w schemacie otwartym, bez zaślepienia, wieloośrodkowe, międzynarodowe. W badaniu oceniano niwolumab (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) w populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST. 72% badanych pacjentów było leczonych jednym a 28% badanych pacjentów – dwoma lekami antyangiogennymi. Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59% pacjentów), pazopanibem (30% pacjentów) lub aksytynibem (12% pacjentów). Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu NWB oraz 411 w ramieniu EWE. Czas trwania badania obejmował okres od 22.10.2012 do 11.03.2014. Jakość badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad;

oraz 2 badania dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (ang. *metastatic renal-cell carcinoma* mRCC):

- Giorgi 2018 – liczba pacjentów: 389. Mediana okresu obserwacji: wyniosła 11,9 miesięcy (zakres: 1-24,7 miesiąca). U ok. 21% pacjentów zastosowano wcześniej terapię 1 lekiem, u 35% pacjentów – terapię 2 lekami, zaś ok. 44% pacjentów było leczonych wcześniej co najmniej 3 terapiami;
- Vitale 2018 – analiza subpopulacji osób starszych z badania Giorgi 2018 tj. pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat (125 pacjentów) oraz  $\geq 75$  lat (70 pacjentów) w odniesieniu do wyników osiągniętych dla całej próby z badania (389 pacjentów). W grupie pacjentów  $\geq 70$  lat 27% było leczonych w ramach jednej terapii, 32% – 2 terapii, zaś u 40% stosowano wcześniej co najmniej 3 terapie.

W opracowaniu zastosowano następujące parametry statystyczne:

- RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*);
- HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*);
- OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale medyczne/kwestionariusze:

- Skala oceniająca jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek (FKSI-DRS, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms*) składa się z 9 pytań odnoszących się do występowania objawów choroby oraz działań niepożądanych. Umożliwia ona rozróżnienie objawów typowych dla przebiegu choroby od działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem. Skala przyjmuje wartości od 0–36, gdzie 36 oznacza najlepszy możliwy wynik (brak objawów) a 0 najgorszy możliwy wynik.

#### Skuteczność kliniczna

##### Przeżycie całkowite (ang. *overall survival OS*)

Wyniki uzyskane w populacji ogólnej badania CheckMate 025 (analiza w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention-to-treat analysis ITT*) wskazują, iż NWB w porównaniu z EWE istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (HR = 0,73 [98.5% CI: 0,57; 0,93]). Odsetek zgonów w ciągu okresu obserwacji był znamienne statystycznie niższy w grupie NWB w porównaniu z EWE. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w grupie NWB było o 26% niższe niż w grupie EWE: RR = 0,85 [95% CI 0,74; 0,98].

W ramach badania przeprowadzono także analizę dla OS w podgrupach chorych ze względu na m.in.: prognozę rokowania m.in. wg skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*; korzystna, pośrednia, niekorzystna), liczbę wcześniejszych terapii antyangiogennych (1 lub 2) oraz wiek (<65,  $\geq 65$ -<75,  $\geq 75$  lat) i płeć pacjentów.

Wyniki uzyskane w podgrupie chorych leczonych uprzednio z wykorzystaniem tylko jednej terapii antyangiogennej były tożsame z rezultatami uzyskanymi na podstawie analizy opartej na pełnej populacji i wskazywały na znamienne statystycznie przewagę NWB nad EWE w odniesieniu do OS (HR = 0,71 [95% CI 0,56; 0,90]). U pacjentów przyjmujących wcześniej 2 terapię obserwuje się przewagę na korzyść NWB vs EWE. Jednak wynik nie jest istotny statystycznie.

W przypadku prognozy rokowania wg skali MSKCC odnotowano istotnie statystycznie wynik dotyczący OS na korzyść NWB vs EWE w grupie niekorzystnego rokowania (wyższe o 53% prawdopodobieństwo OS w grupie NWB vs EWE, HR = 0,47 [0,30; 0,73]). Natomiast w przypadku pacjentów korzystnego rokowania wynik nie był istotny statystycznie, a w grupie pośredniego rokowania wynik był na granicy istotności statystycznej (HR = 0,76 [0,58; 0,99]).

W zależności od wieku wynik istotny statystycznie OS na korzyść NWB odnotowano u pacjentów w wieku między 65 a 75 r.ż. (wyższe o 36% prawdopodobieństwo OS w grupie NWB vs EWE, HR=0,64

95%CI 0,45–0,91), a w grupie poniżej 65 r.ż. wynik nie był istotny statystycznie. Natomiast w grupie pacjentów powyżej 75 roku życia przewagę wykazuje EWE, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

Wyniki analizy OS ze względu na płeć wykazały istotną statystycznie przewagę NWB nad EWE tylko w grupie mężczyzn, którzy stanowili około 70% populacji badanej (wyższe o 27% prawdopodobieństwo OS w grupie NWB vs EWE, HR = 0,73 [0,58; 0,92]).

### Jakość życia

Mediana oceny FKSI-DRS w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 31 punktów w obu grupach. Natomiast wyniki w trakcie dwuletniego okresu interwencji raportowano co 4 tygodnie w postaci mediany zmiany oceny FKSI-DRS względem wartości wejściowych.

W grupie NWB mediana zmiany FKSI-DRS wskazywała na poprawę jakości życia w trakcie badania i w każdym z ocenianych punktów czasowych była istotnie statystycznie wyższa niż w ramieniu EWE (wskazano wartość parametru p-value,  $p < 0,05$ ).

### *Wyniki dotyczące jakości życia z publikacji Cella 2016*

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono dodatkowo publikację Cella 2016, dotyczącą oceny jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025.

Wyniki jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL, ang. *Health Related Quality Of Life*) zostały zebrane na początku badania (baseline) – u 362 (88%) z 410 pacjentów przyjmujących NWB oraz u 344 (84%) z 411 pacjentów stosujących EWE. Średnia różnica jakości życia w skali FKSI-DRS pomiędzy NWB i EWE wynosiła 1,6 pkt (95% CI 1,4–1,9;  $p < 0,0001$ ) [statystyka opisowa] oraz 1,7 pkt (1,2–2,1;  $p < 0,0001$ ) [analiza powtórzonych pomiarów modelu z efektami mieszanymi].

Pod względem oceny w skali FKSI-DRS więcej pacjentów miało klinicznie istotną różnicę (tj. zwiększenie o co najmniej 2 pkt względem wartości bazowej) w grupie NWB (200 [55%] z 361 pacjentów) w porównaniu z EWE (126 [37%] z 343 pacjentów;  $p < 0,0001$ ).

Mediana czasu do poprawy wyniku HRQoL była krótsza w grupie pacjentów otrzymujących NWB (4,7 miesiąca, 95% CI 3,7–7,5) niż w przypadku EWE (mediana nie osiągnięta, zakres nie do oszacowania).

### Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival* PFS)

W grupie NWB w porównaniu z EWE raportowano dłuższe przeżycie wolne od progresji (zdefiniowanym jako czas do zgonu lub wystąpienia pierwszej, udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST) (4,6 mies. w grupie NWB vs 4,4 mies. w grupie EWE). Jednak zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie.

Przeprowadzona *ad hoc* analiza wrażliwości wykazała, iż NWB w porównaniu z EWE w sposób istotny statystycznie wydłużał PFS w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu (mediana PFS 15,6 mies. dla NWB vs dla 11,7 mies. EWE). Prawdopodobieństwo PFS było 36% wyższe w grupie NWB vs EWE (HR = 0,64 [95% CI, 0,47; 0,88]).

### Odpowiedź na leczenie

NWB w porównaniu z EWE w istotny statystycznie sposób zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate* ORR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) będącej składową ORR. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było 4,96 razy większe w grupie NWB vs EWE (RR = 4,69 [95% CI 3,02; 7,28]), zaś PR (RR = 4,96 [95% CI 3,13; 7,87]).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie liczby pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

### Stabilizacja choroby

Stabilizację choroby (ang. *stable disease* SD) zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EWE w porównaniu z NWB. Prawdopodobieństwo stabilizacji choroby było o 38% mniejsze w grupie NWB vs EWE (RR = 0,62 [95 % CI 0,53; 0,73]).

Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby (ang. *disease progression* DP) wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był wyższy w grupie NWB: 143/410 (35%) pacjentów w grupie NWB vs 114/411 (28%) pacjentów w grupie EWE, Prawdopodobieństwo progresji choroby było o 26% wyższe w grupie NWB vs EWE (RR = 1,26 [1,02; 1,54]).

#### Skuteczność praktyczna

##### Giorgi 2018

Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie były dostępne dla 355 pacjentów (91,3%) uczestniczących w badaniu. Wśród pozostałych 34 osób zebranie danych nie było możliwe z uwagi na: wczesny zgon (n=22.); wczesne zaprzestanie leczenia z powodu toksyczności niwolumabu (n=5), utratę pacjenta z obserwacji (n=4) oraz powodów nieokreślonych (n=3).

Zgodnie z wynikami badania raportowano:

- odpowiedź całkowitą na leczenie (ang. *complete response* CR) u 3 pacjentów (0,8%);
- częściową odpowiedź na leczenie (ang. *partial response* PR) u 87 pacjentów (22,4%);
- chorobę stabilną (ang. *stable disease* SD) u 124 pacjentów (31,9%);
- chorobę postępującą (ang. *progressive disease* PD) u 141 pacjentów (36,2%).

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate* ORR) wyniósł 23,1% (90/389) w całkowitej próbie z badania. Natomiast w grupie pacjentów, dla których były dostępne wyniki co najmniej jednej oceny odpowiedzi na leczenie ORR wynosił 25,4% (90/355).

Odsetki odpowiedzi były zbliżone bez względu na rozpatrywaną subpopulację, tj. wiek, histologia zmiany nowotworowej, wcześniejsze terapie, obecność przerzutów nowotworowych do kości i mózgu.

175 (27,5%) było leczonych dalej pomimo wystąpienia progresji choroby. Spośród tych pacjentów kolejną odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby osiągnięto w 40 przypadkach (37,4%), włączając w to 10 przypadków odpowiedzi częściowej (9,3%) oraz 30 przypadków stabilnej choroby (28%). Z kolei u 62 pacjentów (57,9%) odnotowano chorobę postępującą, a w 5 przypadkach (4,7%) ocena odpowiedzi na leczenie nie była przeprowadzona.

12-miesięczne przeżycie całkowite (ang. *12-month overall survival*) wśród 107 pacjentów wyniosło 77,4% [95%CI 69,0-85,8]. Wskaźnik 6-, 12- oraz 18- miesięcznego przeżycia wyniósł odpowiednio: 80,0% [95%CI 75,9-84,1], 63,1% [95%CI 58,2-68,0] oraz 53,8% [95%CI 48,3-59,3]. W momencie wykonania analizy na potrzeby publikacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival* PFS) wyniosła 4,4 miesiąca [95%CI 3,7-6,2].

W przeprowadzonej analizie wykazano, że czynniki takie jak: wiek, stan sprawności, czy też przynależność do jednej z grup prognostycznych (ang. *Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) – rokowanie korzystne, pośrednie, niekorzystne oraz liczba wcześniejszych terapii są silnie skorelowane z przeżyciem całkowitym.

Wcześniejsze leczenie sunitynibem lub pazopanibem w pierwszej linii nie wykazują korelacji z wynikami dotyczącymi przeżycia całkowitego po zastosowaniu niwolumabu, podczas gdy wcześniejsze leczenie ewerolimusem wykazuje korelację w zakresie wydłużenia przeżycia, przy czym jest ona graniczna.

##### Vitale 2018

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 23% dla wszystkich pacjentów, 27% dla pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz 28% dla pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Choroba stabilna została osiągnięta odpowiednio u: 32%, 35% oraz 37% pacjentów w poszczególnych grupach.

W badaniu oceniano również 6-, 12- oraz 18-miesięczne przeżycie całkowite (OS). Wyniosło ono odpowiednio:

- 80,2%, 64,1% oraz 21,8% - w grupie wszystkich pacjentów,
- 87,2%, 77,8% oraz 22,8% - w grupie pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat,
- 83,6%, 77,7% oraz 22,8% - w grupie pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat.

### *Bezpieczeństwo*

#### CheckMate 025

Terapia NWB w porównaniu z EWE wiązała się z istotnie statystycznie:

- wyższym o 41% ryzykiem wystąpienia bólu stawów (RR=1,41 [95% CI 1,04-1,93]);
- wyższym o 62% ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (RR=1,62 [95% CI 1,15-2,30]);
- mniejszym o 15% ryzykiem wystąpienia zgonu w całej populacji badania (183/410 (45%) w grupie NWB vs 215/411 (52%) w grupie EWE; RR=0,85 [95% CI 0,74- 0,98]);
- mniejszym o 18% ryzykiem wystąpienia zgonu w grupie leczonej wcześniej 1 terapią antyangiogenną (128/294 (44%) w grupie NWB vs 158/297 (53%) w grupie EWE; RR=0,82 [95% CI 0,69-0,97]);
- mniejszym o 45% ryzykiem wystąpienia zgonu w trakcie terapii lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku (19/406 (5%) w grupie NWB vs 34/397 (9%) w grupie EWE; RR=0,55 [95% CI 0,32-0,94]).
- mniejszym o 35% ryzykiem przerwania leczenia ogółem, w tym także z powodu toksyczności leku (35/406 (9%) w grupie NWB vs 53/397 (13%) w grupie EWE; RR=0,65 [95% CI 0,43-0,97]);
- mniejszym o 11% ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (ang. *treatment-related adverse events* TRAE) (319/406 (79%) w grupie NWB vs 349/397 (88%) w grupie EWE; RR=0,89 [95% CI 0,84-0,95]), w tym:
  - ✓ mniejszym o 49% ryzykiem wystąpienia epizodów o nasileniu stopnia 3. lub 4., (76/406 (19%) w grupie NWB vs 145/397 (37%) w grupie EWE; RR=0,51 [95% CI 0,40;- 0,65]),
  - ✓ mniejszym o 42% ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do przerwania terapii (31/406 (8%) w grupie NWB vs 52/397 (13%) w grupie EWE; RR=0,58 [95% CI 0,38- 0,89]);

Ponadto leczenie NWB w porównaniu z EWE wiązało się z istotnie statystycznie:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event* AE), w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, spadku apetytu, wysypki, zaburzenia smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc, zapalenia śluzówki;
- mniejszym ryzykiem wystąpienia AE stopnia 3. lub 4., w tym: anemii, hiperglikemii, hipertriglicydemii, zapalenia jamy ustnej i zapalenia śluzówki;
- mniejszym ryzykiem wystąpienia biegunki, zmniejszenia apetytu oraz wysypki bez względu na stopień ich nasilenia;

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. zgon związany z leczeniem, astenia, gorączka, nudności, zaparcia, wymioty) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami NWB i EWE.

#### Giorgi 2018

W momencie przeprowadzania analizy 110 pacjentów włączonych do badania pozostawało na leczeniu niwolumabem (28,3%), podczas gdy 279 osób (71,7%) zrezygnowało z przyjmowania tego leku. Powodem dyskontynuacji były: progresja choroby (213 osób, 76,3%), zgon (21 osób, 7,5%), poważne zdarzenia niepożądane (22 osoby, 7,9%).

Spośród 22 poważnych zdarzeń niepożądanych, które były przyczyną zaprzestania podawania niwolumabu, 11 (50%) było rozważanych jako zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym: hipoglikemia 4. stopnia z biegunką 3. stopnia (n=1), zapalenie płuc 3. stopnia (n=1), idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc 3. stopnia – ang. bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP (n=1), astenia 3. stopnia (n=1), nadciśnienie 3. stopnia (n=1), toksyczność skóry 3. stopnia (n=1), drżenie 3. stopnia (n=1), opadanie powieki 3. stopnia (n=2), toksyczne uszkodzenie wątroby 2. stopnia (n=1) oraz hipotyroidyzm (n=1).

Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

#### Vitale 2018

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events TRAE) jakiegokolwiek stopnia, wystąpiły u 33% wszystkich pacjentów, u 37% pacjentów  $\geq 70$  lat oraz u 40% pacjentów  $\geq 75$  lat. Zdarzenia niepożądane, stopnia 3. lub 4., związane z leczeniem wystąpiły u 27 z 389 wszystkich pacjentów (7%), u 6 z 125 pacjentów  $\geq 70$  lat (5%) oraz u 3 z 70 pacjentów  $\geq 75$  lat (4%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia, związanymi z leczeniem, były: zmęczenie (odpowiednio 13%, 17% oraz 19% pacjentów), skórne i śluzówkowe zmiany toksyczne (odpowiednio: 10%, 9% oraz 11% pacjentów) oraz toksyczność żołądkowo-jelitowa (odpowiednio: 9%, 10% oraz 13% pacjentów).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, 3. i 4. stopnia, związanymi z zastosowanym leczeniem, były zmęczenie / astenia (odpowiednio: 2%, 3% oraz 1% pacjentów).

Odsetek osób, które przerwały leczenie, był porównywalny pomiędzy grupami i wyniósł odpowiednio: 70% w grupie obejmującej wszystkich pacjentów, 71% w grupie obejmującej pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz 72% w grupie obejmującej pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie NWB w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaną terapią, wyniósł 8% zarówno w grupie obejmującej wszystkich pacjentów, jak i w grupie obejmującej pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat, natomiast był nieco wyższy w grupie obejmującej pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat i wyniósł 12%.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych niwolumabu należą: neutropenia; biegunka, nudności; wysypka, świąd; uczucie zmęczenia; zwiększenie aktywności: AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono następujące informacje/komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:



- EMA
  - ✓ 16 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki).
  - ✓ W dniu 27 lipca 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie zaawansowanego lub nawracającego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego u dorosłych.
  - ✓ 28 czerwca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Opdivo. Komitet przyjął następujące nowe wskazanie: Leczenie adjuwantowe czerniaka – Opdivo jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
  - ✓ W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.
  - ✓ W dniu 15 września 2017 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka wątrobowokomórkowego po wcześniejszej terapii sorafenibem u dorosłych.
- FDA
  - ✓ 16 kwietnia 2018 r. na stronie FDA wydano pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu, w leczeniu średniego lub słabego ryzyka, wcześniej nieleczzonego raka nerkowokomórkowego.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych, jest zatem szersze niż oceniane wskazanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Analiza kliniczna została oparta w głównej mierze o 1 badanie RCT bez zaślepienia (CheckMate 025). Populacja ww. badania obejmuje szerszą populację pacjentów niż wnioskowana. Ponadto w ramieniu komparatora (ewerolimus) dozwolona była modyfikacja przyjmowanej dawki, co może wpływać na uzyskiwany w tej grupie efekt terapeutyczny. W przypadku pacjentów w ramieniu niwolumabu możliwe było jedynie opóźnienie podania leku – redukcja dawki była zabroniona, natomiast u pacjentów w ramieniu ewerolimusu możliwe było zarówno opóźnienie jego podania, jak i zredukowanie jego dawki. W badaniu nie wskazano również informacji o stosowanym leczeniu dodatkowym.

W przypadku badań dotyczących skuteczności praktycznej nie przedstawiono wyników w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

W ramach analizy efektywności terapii alternatywnych przedstawiono podsumowanie wyników z rekomendacji dla leku Cabometyx (kabozatynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) będącego przedmiotem oceny Agencji w 2017 r.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CAB przeprowadzono w porównaniu z:

- ewerolimusem (EWE) w ramach porównania bezpośredniego na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (RCT) (METEOR, opisane w 2 publikacjach). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 658 osób, zaś mediana czasu obserwacji wynosiła 18,7 miesiąca. Zgodnie z oceną Cochrane badanie to cechuje pewne ryzyko błędu systematycznego, którego główną przyczyną jest brak zaślepienia.
- niwolumabem (NWB) w ramach porównania pośredniego przez wspólny komparator ewerolimus na podstawie badania RCT (CheckMate 025). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 811 osób, zaś okres obserwacji wyniósł 14 miesięcy. Zgodnie z oceną Cochrane badanie to cechuje wysokie ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia.

#### Porównanie bezpośrednie: kabozatynib vs ewerolimus

W badaniu METEOR raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść CAB vs EWE dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- wyższe 49% prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,51 [95% CI 0,41-0,62]);
- wyższe o 34% prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (HR=0,66 [95% CI 0,53-0,83]);
- 6-krotnie wyższą szansę uzyskania obiektywnej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=6,02 [95% CI 3,09-11,71]).

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie: całkowitej odpowiedzi na leczenie; stabilizacji choroby; jakości życia.

#### Porównanie pośrednie: kabozatynib vs niwolumab

Wyniki porównania pośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść CAB vs NWB dla wyższego o 42% prawdopodobieństwa wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,58 [95% CI 0,45-0,75]). W zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oszacowania kosztu 3 miesięcznej terapii niwolumabem 1 pacjenta przeprowadzono w trzech wariantach i wynosi on:

- na podstawie danych z wniosku – ██████████ brutto;
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. – ██████████ brutto;
- zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r. – ██████████ brutto.

W przypadku komparatorów oszacowany koszt 3 miesięcznej terapii wynosi odpowiednio:

- na podstawie danych z obwieszczenia MZ:
  - ✓ dla kabozatynibu ██████████ brutto;
  - ✓ dla ewerolimusu ██████████ brutto;

- na podstawie komunikatu DGL:
  - ✓ dla kabozytynibu [REDACTED] brutto;
  - ✓ dla ewerolimusu [REDACTED] brutto.

Mając na uwadze powyższe, roczny koszt terapii niwolumabem 1 pacjenta wyniesie odpowiednio:

- na podstawie danych z wniosku – [REDACTED] brutto;
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. wynosi on [REDACTED] brutto;
- zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r. wynosi [REDACTED] brutto.

W przypadku komparatorów oszacowany koszt rocznej terapii 1 pacjenta wynosi odpowiednio:

- na podstawie danych z obwieszczenia MZ:
  - ✓ dla kabozytynibu [REDACTED] brutto;
  - ✓ dla ewerolimusu [REDACTED] brutto;
- na podstawie komunikatu DGL:
  - ✓ dla kabozytynibu [REDACTED] brutto;
  - ✓ dla ewerolimusu [REDACTED] brutto.

Reasumując, wg cen na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia koszty terapii niwolumabem i kabozytynibem są porównywalne i ponad 3-krotnie wyższe niż koszty leczenia ewerolimusem. Natomiast wg cen na podstawie komunikatu DGL koszt niwolumabu jest wyższy w porównaniu z kosztami terapii kabozytynibem i erwerolimuesm (ok. 1,4 razy w przypadku kabozytynibu i ok. 1,9 w przypadku erwerolimusu). Koszty leczenia niwolumabem na podstawie wniosku są [REDACTED] z kosztami leczenia tym lekiem wg komunikatu DGL.

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

W opiniach ekspertów klinicznych nie wskazano potencjalnej liczebności populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego problemu zdrowotnego, w tym 2 polskie:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- Spanish Society for Medical Oncology (SEOM) 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019.

W wytycznych ESMO 2019 wskazano, że w III linii leczenia pacjentów z rakiem nerki z przerzutami można zastosować zarówno niwolumab, jak i kabozantynib:

- u pacjentów leczonych do tej pory dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej,

- u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem/kabozantynibem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu/ niwolumabu,
- u pacjentów uprzednio leczonych lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR.

W wytycznych NCCN 2019 zastosowanie farmakoterapii podzielono na pierwszą linię leczenia oraz interwencje możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu raka nerki, bez podziału na to, czy ma być to II, III czy jeszcze kolejna linia leczenia. Zarówno kabozantynib, jak i niwolumab zostały wymienione jako leki możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu po niepowodzeniu I. linii leczenia (kategoria 1, preferowane) u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającą komponentą raka jasnokomórkowego.

W wytycznych SEOM 2017, w rozdziale dotyczącym leczenia ogólnoustrojowego w II i kolejnych liniach leczenia, wskazano, że niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. Nie sprecyzowano jednak, czy ma być to II, czy też kolejna linia leczenia. Wskazano również, że decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich.

Wytyczne PTOK 2013 nie wymieniają ani kabozantynibu, ani niwolumabu. Niemniej jednak, należy zauważyć, że wytyczne te zostały opublikowane w 2013 roku, natomiast kabozantynib i niwolumab, zostały zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu, odpowiednio, w 2016 oraz w 2015 roku.

Wytyczne PTU 2019 obok nefrotektomii, jako jedną z istotnych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki wskazują immunoterapię wykorzystującą między innymi ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bevacizumab oraz interleukinę 2. Uwzględniają również terapię celowaną z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitorami mTOR (temsirolimus, everolimus).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1876.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml), Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4ml), we wskazaniu rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia, 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.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 214/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64) oraz raportu nr OT.422.50.2019 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64)”. Data ukończenia: 10 lipca 2019 r.