



## Opinia nr 104/2019

z dnia 20 listopada 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych, 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: rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych, 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: rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu w terapii skojarzonej z ipilimumabem we wnioskowanym wskazaniu. Jednak zgodnie z ChPL Opdivo częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych (częstoskurcz, nadciśnienie) jest większa w przypadku terapii skojarzonej niż niwolumabu w monoterapii.

W odnalezionym opisie przypadku (Shindler 2017), dotyczącym oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w ramach I linii leczenia u pacjenta z rakiem nerki po nefrektomii, wykazano, że po 3 miesiącach terapii odnotowano poprawę.

Przedstawiony opis przypadku wskazuje na możliwą skuteczność leku, jednakże należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, do których należy mała liczba dowodów naukowych włączonych do przeglądu (1 badanie typu *case study*) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych.



## 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: rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych, 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 2019 r., poz. 1373, 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 łitego 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 EUROCARE-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

Wytyczne w przypadku pacjentów z rakiem nerki i korzystnym rokowaniem wg kategorii rokowniczej MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* - skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy  $1,5 \times >$  normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy  $> 10$  mg/dl) rekomendują w I linii leczenia monoterapię pazopanibem lub sunitynibem albo terapię skojarzoną z zastosowaniem aksytynibu i pambrolizumabu. Wskazuje się również na możliwość zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Należy jednak wskazać, że zgodnie z ChPL Opdivo częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych (częstoskurcz, nadciśnienie) jest większa w przypadku terapii skojarzonej niż niwolumabu w monoterapii.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie ma terapii alternatywnej wobec ocenianej technologii w leczeniu rozsiałego raka nerki u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (tj. sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsyrolimus, kabozantynib).

Aktualnie, w Polsce, w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, kabozantynib i temsyrolimus oraz będący przedmiotem oceny niwolumab. Przy czym, jednym z kryteriów wyłączenia z programu są m.in. problemy kardiologiczne.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że przedmiotowym wnioskiem dotyczy pacjenta z chorobą niedokrwinną serca z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych, jako terapię alternatywną przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*).

### **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 rozlanego raka nerki w ramach I linii leczenia. Przyjęto, że wnioskowane wskazanie dotyczy postaci zaawansowanej raka nerki po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (nefrektomia, radioterapia punktowa), 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 opis przypadku (Shindler 2017), dotyczący zastosowania niwolumabu w ramach I linii leczenia u 65-letniego pacjenta z przerzutowym rakiem nerki po nefrektomii.

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*

U pacjenta rozpoczęto terapię niwolumabem w standardowej dawce 3 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie. Po 3 tygodniach terapii wykazano znaczną poprawę, wcześniej powiększające się zmiany w lewej nerce już się nie nasilały, kilka zmian wyglądało na mniejsze i nie obserwowano żadnych nowych zmian.

Pacjent bardzo dobrze tolerował niwolumab, chociaż zgłaszał objawy suchości w ustach. Wyniki testów na obecność przeciwciał w celu diagnostyki w kierunku choroby Sjögrena były negatywne. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pacjent kontynuował leczenie niwolumabem.

Autorzy opisu przypadku Schindler 2017 wskazują, że konieczne są dalsze badania prospektywne w celu wyjaśnienia pełnego spektrum klinicznej użyteczności terapii niwolumabem w RCC.

#### *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, 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.

Ponadto zgodnie z danymi z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”.

### *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.

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku Opdivo u chorych z rozsiałym rakiem nerki są większe niż ryzyko stosowania.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest brak wysokiej jakości badań odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy klinicznej włączono tylko jedno badanie typu *case study*.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności stosowania BSC (ang. *best supportive care*) (będącego komparatorem w rozpatrywanym problemie decyzyjnym) w analizowanej populacji pacjentów.

### **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 23.10.2019 r. – 96 599,52 zł brutto;
- zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r. – 57 957,45 zł brutto.

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

- na podstawie danych z wniosku – ██████████ brutto;
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r. wynosi on 386 398,10 zł brutto;
- zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r. wynosi 231 829,80 zł brutto.

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

W opinii eksperta klinicznego 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 6 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego problemu zdrowotnego:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- European Association of Urology (EAU) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;
- American Headache Society (AHS) 2017;
- Spanish Society for Medical Oncology (SEOM) 2017;

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013.

W wytycznych NCCN 2020 zastosowanie farmakoterapii w I linii leczenia podzielono na pacjentów z korzystnym ryzykiem rokowniczym MSKCC oraz pacjentów z umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem wg kategorii rokowniczej MSKCC. U pacjentów z korzystnym ryzykiem wg MSKCC zaleca się zastosowanie aksytynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem, pazopanibu, sunitynibu, a także wskazuje się na możliwość zastosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem, karbozanitybu oraz aksytynibu w skojarzeniu z awelumabem. Natomiast w przypadku pacjentów z umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem wg MSKCC wśród możliwych do zastosowania leków wymienia się m.in. kabozatynib, aksytynib w skojarzeniu z pembrolizumab, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem.

W wytycznych EAU 2018 wskazano, że w I linii leczenia stosuje się sunitynib i pazopanib, ipilimumab + niwolumab, kabozatynib, sunitynib, pazopanib.

W wytycznych ESMO 2019 wskazano, że w I linii leczenia pacjentów z rakiem nerki z przerzutami można zastosować:

- u pacjentów z korzystnym rokowaniem – sunitynib, pazopanib, bewacyzumab + IFN, tiwozanib (opcjonalnie: wysokodawkowa interleukina 2, bewacizumab + niska dawka interleukiny 2);
- u pacjentów z umiarkowanym rokowaniem - niwolumab + impilimumab (opcjonalnie: kabozatynib, sunitynib, pazopanib, bewacyzumab + IFN, tiwozanib);
- u pacjentów ze słabym rokowaniem - niwolumab + impilimumab (opcjonalnie: kabozatynib, sunitynib, pazopanib, temsirolimus).

W wytycznych AHS 2017 wśród możliwych do zastosowania leków w leczeniu RCC w stadium zaawansowania T4, N1-2, M wymienia się: sunitynib, temsirolimus, pazopanib.

Wytyczne PTOK 2013, w I linii leczenia raka jasnokomórkowego lub nowotworu z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii, wskazują na możliwość zastosowania immunoterapii cytokinami (interferon  $\alpha$ ), a także sunitynibu lub pazopanibu oraz bewacyzumabu skojarzonego z interferonem.

W wytycznych SEOM 2017 wskazano, że w I linii leczenia pacjentów z korzystnym lub umiarkowanym rokowaniem rekomenduje się stosowanie sunitynibu i pazopanibu.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5712.2019.1.AB), 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 rozsiany rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych, 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 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 374/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rozsiany rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych oraz WS.422.2.2019 „Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych”. Data ukończenia: 15 listopada 2019 r.