

## Opinia nr 128/2020

z dnia 15 października 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab), we wskazaniu rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab), we wskazaniu rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych z rakiem jasnokomórkowym z komponentą sarkomatoidalną i występowaniem (obecnie lub w przeszłości) innego nowotworu.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab), we wskazaniu rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod ww. warunkiem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy raka jasnokomórkowego z komponentą sarkomatoidalną, w fazie rozsiewu do płuc i opłucnej z pośrednim rokowaniem wg MSKCC i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym tj. leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

W ocenie klinicznej uwzględniono analizę post-hoc (publikacja Tannir 2020) badania CheckMate 214, gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z sunitynibem (SUN) w I linii leczenia w subpopulacji chorych z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC).

Wyniki dotyczące pacjentów z sRCC z rokowaniem pośrednim lub złym były podobne do uzyskanych w populacji całkowitej badania (z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym - aRCC). Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść leczenia skojarzeniem NIV+IPI względem sunitynibu (SUN) w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie.

Wytyczne postępowania medycznego we wskazaniu rak jasnokomórkowy zalecają stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Należy zaznaczyć, że w przypadku raka sarkomatoidalnego (niejasnokomórkowego) podkreślono wysoką skuteczność skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem.

Uwzględniając odnalezione wytyczne kliniczne oraz typ histologiczny w analizowanym wskazaniu tj. rak jasnokomórkowy nerki z komponentą sarkomatoidalną, określono, że technologię alternatywną stanowi skojarzenie pembrolizumabu i aksytynibu (PEMBRO+AXI).

W uwzględnionym w analizie klinicznej przeglądzie systematycznym Buonerba 2020 skojarzenie NIV+IPI vs SUN w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1 lub anty PD-L1 uzyskało najlepsze wyniki w redukcji ryzyka zgonu i progresji choroby.

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty dotyczące terapii oraz mając na względzie jednostkę chorobową i fakt, że ze względu na występowanie (obecnie lub w przeszłości) innego nowotworu nie ma możliwości zakwalifikowania pacjenta do programu lekowego, zasadnym jest zapewnienie finansowania ww. technologii lekowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### **Przedmiot zlecenia**

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

- Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 mg/ml
- Yervoy (ipilimumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 5 mg/ml

we wskazaniu: rak nerki (ICD10: C64) w I 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. z 2020 r., poz. 1398).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) 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.

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego — rak brodawkowaty i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoza i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego — rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki — rak rdzeniasty.

Rak nerkowokomórkowy sarkomatoidalny (mięsakopodobny) może stanowić od 0,7% do 13,2% wszystkich typów raka nerkowokomórkowego. Cechy te występują w 5–8% RCC jasnokomórkowych (ccRCC). Jest to agresywny, niskozróżnicowany, i anaplastyczny nowotwór. Często dotyka młodych ludzi, średnia wieku zachorowania wynosi 22 lata. Makroskopowo jest to duży, słabo odgraniczony guz, zwykle z ogniskami krwotocznymi i martwicy, któremu towarzyszy obecność przerzutów. Mikroskopowo zbudowany z wielokształtnych, wrzecionowatych komórek, które zawierają

cytokratyny i desmosomy typowe dla różnicowania nabłonkowego, co jest istotne w różnicowaniu z mięsakiem.

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, renal cell cancer), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, nawet w wieku 6 miesięcy. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5 : 1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (1 525 u mężczyzn i 939 u kobiet) spowodowanych RCC.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakovate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Większość analiz wykazała, że chorzy na raka jasnokomórkowego charakteryzują się gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi z podtypem chromofobowym i brodawkowatym. Niektóre rzadsze podtypy, jak rak rdzeniasty, rak z kanalików zbiorczych czy rak nerki z translokacją Xp11.2, uznawane są za najbardziej agresywne. Dodatkowo, obecność komponenty mięsakovatej jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, zwiększającym agresywność i ryzyko rozsiewu nowotworu.

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.

W badaniu 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), średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

Według badania EUROCARE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki zdiagnozowanym w latach 2000-2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie Południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

Podtyp sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego często wykazuje miejscową inwazję i odległe przerzuty, przez co określany jest jako źle rokujący, o krótkim okresie przeżycia.

## Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz obraz kliniczno-morfologiczny zmian chorobowych tj. rak jasnokomórkowy nerki z komponentą sarkomatoidalną, za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto skojarzenie pembrolizumabu i aksytynybu.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt Opdivo jest lekiem zawierającym niwolumab, który 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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin.

Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo wskazania leku są następujące:

- Czerniak - w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.
- Leczenie uzupełniające czerniaka - w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) - w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) - w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. W skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
- Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) - w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.
- Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN) – w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego

raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

- Rak urotelialny - w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

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

W analizie klinicznej uwzględniono:

- badanie CheckMate 214 (publikacje Motzer 2018, 2019, 2020) – badanie kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Do badania włączono 1096 chorych, w tym 139 pacjentów z sRCC z pośrednim lub złym rokowaniem wg MSKCC.
- analiza post-hoc badania CheckMate 214 – Tannir 2020 (pełen tekst publikacji) i McDermott 2019 (poster konferencyjny) dotycząca oceny skuteczności terapii I linii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do terapii sunitynibem (SUN) u pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC) z rokowaniem pośrednim lub złym, dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji dla subpopulacji pacjentów z sRCC wyniosła 47,7 miesięcy). Do grupy NIV+IPI włączono 74 chorych, natomiast do grupy SUN - 65 chorych.
- Buonerba 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 lub anty PD-L1 vs sunitynib w I linii leczenia pacjentów z sRCC. Włączono 6 publikacji pełnotekstowych oraz 4 abstrakty dotyczące wyników z 5 badań RCT (4 badania III fazy oraz 1 badanie II fazy). Trzy publikacje dotyczyły terapii NIV+IPI (badanie CheckMate 214) oraz 2 publikacje dotyczące terapii PEMBRO+AXI (badanie Keynote 426). Populacja pacjentów z sRCC obejmowała 512 chorych, w tym odpowiednio: 60 i 52 pacjentów w grupie w porównaniu NIV+IPI vs SUN oraz 51 i 54 pacjentów w porównaniu PEMBRO+AXI vs SUN.

W badaniach oceniano:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji (PFS)
- Odpowiedź na leczenie (ORR) w tym, odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD).

#### *Skuteczność kliniczna*

##### CheckMate 214

Wyniki dotyczące całej populacji badania tj. chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (aRCC) z rokowaniem pośrednim lub złym wskazywały na istotną statystycznie (IS) korzyść terapii NIV+IPI względem SUN w zakresie OS, PFS oraz ORR.

- OS:
  - NIV+IPI: 47,0 mies. vs SUN: 26,6 mies., HR=0,66 (95% CI: 0,55; 0,80), p<0,0001
- PFS:
  - NIV+IPI: 11,6 mies. vs SUN: 8,3 mies., HR=0,75 (95% CI: 0,62; 0,90), p=0,0015
- ORR:
  - NIV+IPI: 42,1% vs SUN: 26,3%, p<0,0001

#### Tannir 2020 - analiza post-hoc badania CheckMate 214

Wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC) z rokowaniem pośrednim lub złym były podobne do uzyskanych w populacji całkowitej badania i wskazywały na IS korzyść terapii NIV+IPI względem SUN w zakresie OS, PFS oraz ORR.

- OS:
  - NIV+IPI: nie osiągnięto vs SUN: 14,2 mies., HR=0,45 (95% CI: 0,3; 0,7), p=0,0004
- PFS:
  - NIV+IPI: 26,5 mies. vs SUN: 5,1 mies., HR=0,54 (95% CI: 0,3; 0,9), p=0,0093.
- ORR:
  - NIV+IPI: 60,8% vs SUN: 23,1%, p<0,0001

#### Buonerba 2020

Skojarzenie NIV+IPI w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1 lub anty PD-L1 uzyskało najlepsze wyniki w redukcji ryzyka zgonu i progresji choroby w porównaniu do SUN:

- PFS
  - NIV+IPI vs SUN: HR = 0,61 [95% CI: 0,38; 0,97]
  - PEMBRO+AXI: HR = 0,54 [95% CI: 0,29; 1,00]
- OS
  - NIV+IPI vs SUN: HR = 0,55 [95% CI: 0,34; 0,90]
  - PEMBRO+AXI: HR = 0,58 [95% CI: 0,21; 1,59]

Różnica w odpowiedzi na leczenie uzyskana w grupie NIV+IPI vs SUN była wyższa w porównaniu z różnicą w odpowiedzi na leczenie uzyskaną w grupie PEMBRO+AXI vs SUN:

- Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR-R)
  - NIV+IPI vs SUN: PD = 0,18 [95% CI: 0,09; 0,28]
  - PEMBRO+AXI: HR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,21]
- Odsetek odpowiedzi częściowych (PR-R)
  - NIV+IPI vs SUN: PD = 0,19 [95% CI: 0,03; 0,36]
  - PEMBRO+AXI: HR = 0,15 [95% CI: -0,03; 0,34]

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

W analizie post-hoc Tannir 2020 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (AE) bez względu na stopień odnotowano u 71/73 (97%) pacjentów w grupie NIV+IPI oraz u 63/65 (97%) w grupie SUN.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 36 (49%) i 29 (45%) pacjentów odpowiednio w grupie NIV+IPI vs SUN. Leczenie przerwano w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 15 (21%) pacjentów w grupie NIV+IPI oraz u 8 (12%) pacjentów w grupie SUN.

Najczęściej występującymi AE w grupie NIV+IPI były: zmęczenie (47%), świąd (29%), biegunka (25%), wysypka (25%), nudności (23%), ból stawów (21%), zwiększony poziom lipazy (16%), zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (16%). Do najczęściej raportowanych AE stopnia 3. lub 4. w tej grupie należały: zwiększony poziom lipazy (11%) oraz zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (10%).

W grupie NIV+IPI odnotowano jeden zgon, dotyczący 79-letniego pacjenta, u którego wystąpiła niewydolność wątroby 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna stopnia 3. W grupie SUN nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie badania.

Profil bezpieczeństwa terapii NIV+IPI obserwowany w subpopulacji z sRCC był zgodny z uzyskanym w całej populacji z aRCC w badaniu CheckMate 214.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu RCC (n = 547), z minimalnym okresem obserwacji 17,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (48%), wysypka (34%), świąd (28%), biegunka (27%), nudności (20%), niedoczynność tarczycy (16%), bóle mięśniowo-szkieletowe (15%), bóle stawów (14%), zmniejszenie łaknienia (14%), gorączka (14%), wymioty (11%), nadczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w badaniu CA209214, u 169/547 (31%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 382 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 144 (38%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.

#### *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 we wskazaniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. renal cell carcinoma, RCC) uznaje się, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- w badaniu CheckMate 214 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC). Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii I linii NIV+IPI dla tej subpopulacji pochodzą z analizy post-hoc, z tego względu powinny być interpretowane z ostrożnością;
- w analizie post-hoc nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniach CheckMate 214. Między innymi brak jest oceny jakości życia w trakcie stosowania w I linii NIV+IPI przez pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC);

- badanie CheckMate 214 jest badaniem rejestracyjnym niemniej interwencją, z którą porównywana jest oceniana technologia - sunitynib nie stanowi komparatora, w niniejszym opracowaniu;
- w przeglądzie systematycznym Buonerba 2020 brak jest wyników dotyczących bezpieczeństwa leczenia.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Skuteczność terapii skojarzonej pembrolizumab + aksytynib oceniono na podstawie włączonego do analizy klinicznej przeglądu systematycznego Buonerba 2020 (uwzględnione zestawienie wyników przedstawiono powyżej).

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii lekami Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) wynosi [REDAKTOWANE]

Jako technologię alternatywną przyjęto pembrolizumab i aksytynib. Produktem leczniczym zawierającym pembrolizumab jest Keytruda (pembrolizumab) (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem. Produktem leczniczym zawierającym aksytynib jest Inlyta (tabl. powł.) refundowany w ramach programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki.

Koszt 3-miesięcznej terapii lakiem Keytruda przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (dawkowanie na podstawie ChPL Keytruda) wyniesie ok. 163 tys. PLN brutto. Z kolei koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Inlyta przy założeniu zalecanej dawki leku Inlyta (aksytynib) (dawkowanie na podstawie ChPL Inlyta) 5 mg dwa razy na dobę wynosi ok. 52 tys. PLN brutto.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ łączny koszt terapii technologią alternatywną wyniesie ok. 214 tys. PLN brutto.

[REDAKTOWANE]

Oszacowania nie uwzględniają jednak obowiązujących dla leków RSS. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w pierwszej linii leczenia substancjami czynnymi: temsyrolimus, pazopanib, sorafenib i sunitynib leczonych było 1926 pacjentów. Według danych literaturowych pacjenci z komponentą sarkomatoidalną raka nerkowokomórkowego mogą stanowić od ok. 0,7% do 13,2% populacji pacjentów z rakiem nerki.

W związku powyższym przyjęto dwa warianty liczebności populacji:

- minimalny: 13 pacjentów
- maksymalny: 250 pacjentów



Oszacowany koszt brutto 3-miesięcznej terapii wynosi [REDAKTOWANE] dla wariantu minimalnego i [REDAKTOWANE] dla wariantu maksymalnego przyjmując cen na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ.

Oszacowany koszt brutto 3-miesięcznej terapii wynosi [REDAKTOWANE] dla wariantu minimalnego i [REDAKTOWANE] dla wariantu maksymalnego przyjmując ceny na podstawie Obwieszczenia MZ.

Koszty terapii technologią alternatywną oszacowane przy przyjęciu cen na podstawie Obwieszczenia MZ wynoszą odpowiednio: ok. 2,8 mln PLN brutto dla wariantu minimalnego i ok. 53,6 mln PLN dla wariantu maksymalnego liczebności populacji.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewność założeń dotyczących rzeczywistej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach RDTL.

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

Odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do ocenianego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)
- Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU 2019)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2019)
- European Association of Urology (EAU 2019)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020)
- The Society for Immunotherapy of Cancer (SIC 2019)

Wytyczne PTOK 2020 rekomendują zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania (siła rekomendacji I, A). Inną rekomendowaną terapią jest skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem (siła rekomendacji I, A). Obydwa schematy leczenia znamienne poprawiają rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w porównaniu z sunitynibem. Polskie Towarzystwo Urologiczne wskazuje na istotność stosowania immunoterapii nie podając kolejności stosowanych terapii.

Wytyczne EAU 2020 w przypadku przerzutowego raka jasnokomórkowego jako leczenie standardowe wymieniają ipilimumab + niwolumab oraz pembrolizumab + aksytynib. W aktualizacji wytycznych z 2020 r. wskazano, iż analiza w podgrupach wykazała imponujące wyniki dla stosowania inhibitorów PD-L1 w skojarzeniu z CTLA4 lub terapii celowanej VEGF w rakach nerek z utkaniem sarkomatoidalnym. Bewacyzumab + atezolizumab, ipilimumab + niwolumab, pembrolizumab + aksytynib i awelumab + aksytynib mogą być zarekomendowane zamiast terapii celowanej przeciw VEGF.

Wytyczne ESMO 2019 w przypadku raka jasnokomórkowego o pośrednim ryzyku jako standard terapii wskazują jedynie niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (siła rekomendacji I, A), również w przypadku zmian sarkomatoidalnych sugerują połączenie niwolumabu i ipilimumabu jako dobrej opcji ze względu na wrażliwość tego typu nowotworów na inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego. W przypadku raka niejasnokomórkowego z dominującą komponentą sarkomatoidalną jako opcje leczenia rekomendacje wymieniają: niwolumab + ipilimumab (IV,A), sunitynib (II, B) i pazopanib (V,C).

NCCN 2020 w przypadku przerzutowego, IV stopnia raka jasnokomórkowego wymieniają jako terapie preferowanie niwolumab z ipilimumabem i aksytynib z pembrolizumabem. Wytyczne NCCN 2020 nie

odnoszą się do leczenia raka sarkomatoidalnego, a do różnych nowotworów niejasnokomórkowych. Natomiast w innych amerykańskich wytycznych SIC 2020 w leczeniu raka sarkomatoidalnego rekomenduje się stosowanie niwolumabu i ipilimumabu lub pembrolizumabu z aksytynibem.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.799.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z ipilimumabem we wskazaniu: rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 267/2020 z dnia 12 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia oraz raportu nr OT.422.119.2020 Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 8 października 2020 r.