



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 268/2020 z dnia 12 października 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w I linii  
leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 5 mg/ml, w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia.*

#### **Uzasadnienie**

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak nerkowokomórkowy typu sarkomatoidalnego charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia pacjentów.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Badanie CheckMate 214 (publikacje Motzer 2018, 2019, 2020) – RCT 3 fazy, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach I linii terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Ze względu na fakt, iż w publikacjach głównych badania nie przedstawiono odrębnych wyników dla subpopulacji z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC) do przeglądu włączono publikację prezentującą wyniki analizy post-hoc w analizowanej podgrupie Tannir 2020 dla najdłuższego okresu obserwacji (47,7 mies.).*

*Dodatkowo włączono przegląd systematyczny Buonerba 2020 – dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 lub anty PD-L1 vs sunitynib w terapii I linii pacjentów z sRCC. Na jego podstawie przedstawiono dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora obranego w analizie: terapia skojarzona pembrolizumab + aksyтынib.*

*W analizie post-hoc dla populacji z sarkomatoidalnym rakiem nerki nie osiągnięto mediany OS w grupie NIV+IPI [95% CI: 25,2; nie oszacowano],*



mediana OS w grupie komparatora (SUN), wyniosła 14,2 miesiąca [95% CI: 9,3; 22,9]. Wykazano IS różnicę między grupami w redukcji ryzyka zgonu, na korzyść terapii NIV+IPI, HR=0,45 [95% CI: 0,3; 0,7]  $p=0,0004$ . Prawdopodobieństwo przeżycia 42 miesięcy wyniosło 50,1% [95% CI: 37,9; 61,2] w grupie NIV+IPI w porównaniu do 22,6% [95% CI: 13,3; 33,4] w grupie SUN.

Wykazano dłuższą medianę PFS w grupie NIV+IPI wynoszącą 26,5 miesięcy [95% CI: 8,4; nie oszacowano], w porównaniu do grupy SUN, 5,1 miesięcy [95% CI: 4,0; 6,9]. Osiągnięto IS różnicę między grupami w zakresie PFS, HR=0,54 [95% CI: 0,3; 0,9]  $p=0,0093$ . Prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy bez progresji choroby wniosło 48,2% [95% CI: 35,7; 59,7] w grupie NIV+IPI oraz 20,3% [95% CI: 9,8; 33,5] w grupie SUN.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIV+IPI, ORR=60,8% [95% CI: 49; 72], w porównaniu do grupy SUN, ORR=23,1% [95% CI: 14; 35]  $p<0,0001$ . Odpowiedź całkowitą uzyskano u 19% ( $n=14$ ) pacjentów w grupie NIV+IPI oraz u 3% ( $n=2$ ) w grupie SUN.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była podobna w grupie NIV+IPI i grupie SUN i wynosiła odpowiednio 2,8 miesiąca (0,9; 18,1) vs 2,8 miesiąca (2,4; 23,5). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie NIV+IPI [95% CI: 22,5; nie oszacowano], a w grupie SUN wyniosła 20,7 miesiąca [95% CI: 7,2; 38,7]. Odsetek pacjentów w trakcie odpowiedzi (OnR ang. ongoing response) wyniósł 69% ( $n=31/45$ ) w grupie NIV+IPI, w porównaniu do 53% ( $n=8/15$ ), w grupie SUN. Na koniec badania spośród 45 pacjentów w grupie NIV+IPI dalej leczonych pozostało 11, a w grupie SUN 1 z 15 pacjentów.

Wyniki uzyskane w badaniu CheckMate 214 dot. całej populacji pacjentów z zaawansowany rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim lub złym były podobne do tych uzyskanych w subpopulacji raka sarkomatoidalnego i wskazywały na IS korzyść terapii NIV+IPI w porównaniu do SUN w zakresie OS, PFS oraz ORR.

#### Bezpieczeństwo stosowania

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

#### *Skuteczność technologii alternatywnej*

NIV+IPI w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1 lub anty PD-L1, w szczególności z PEMBRO+AXI (OS HR=0,58 [0,21;1,59]; PFS HR=0,54 [0,29; 1,00]), uzyskał najlepsze wyniki w redukcji ryzyka zgonu i progresji choroby w porównaniu do SUN. Różnica w odpowiedzi na leczenie uzyskana w grupie NIV+IPI vs SUN była wyższa w porównaniu z różnicą w odp. na leczenie uzyskaną w grupie PEMBRO+AXI vs SUN.

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

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA jako pozytywna na etapie rejestracji.

#### *Konkurencyjność cenowa*

Obliczony na podstawie zleceń MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekami Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niwolumab) wyniesie [REDACTED].

Jako technologię alternatywną przyjęto pembrolizumab i aksytynib. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda (pembrolizumab) przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (dawkowanie na podstawie ChPL Keytruda) wyniesie ok. 163 tys. PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Inlyta (aksytynib) przy założeniu zalecanej dawki (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.

#### *Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 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: wariant minimalny stanowiący 13 pacjentów i maksymalny, wg którego populacja docelowa obejmuje 250 pacjentów.

Przyjmując, iż wszyscy ww. pacjenci, w przypadku pozytywnej decyzji MZ, będą stosowali analizowane technologie lekowe przez 3 miesiące, koszt terapii brutto dla wariantu minimalnego wyniósłby ok. [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] dla wariantu maksymalnego przy przyjęciu cen na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Koszt brutto terapii przy przyjęciu cen na podstawie Obwieszczenia MZ dla wariantu minimalnego wyniósłby ok. 2,8 mln PLN brutto i 53,4 mln PLN brutto dla wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej.

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

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

Wszystkie odnalezione wytyczne we wskazaniu rak jasnokomórkowy zalecają stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Inną zalecaną terapią jest skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem.

W przypadku raka sarkomatoidalnego (niejasnokomórkowego) w wytycznych wskazuje się na dużą skuteczność skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem. Jednocześnie wytyczne wymieniają szereg innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu technologii (m.in. bewacyzumab + atezolizumab, ipilimumab + niwolumab, pembrolizumab + aksytynib i awelumab + aksytynib). Biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne europejskie EAU 2020, które wskazują na stosowanie inhibitorów PD-L1 w skojarzeniu z CTLA4 lub terapią celowaną VEGF zamiast terapii celowanej przeciw VEGF oraz najnowsze wytyczne amerykańskiej organizacji SIC 2020, rekomendującej w tym wskazaniu jedynie niwolumab z ipilimumabem i aksytynib z pembrolizumabem, a także mając na względzie, iż schematy te są zalecane w leczeniu raka jasnokomórkowego, jako technologię alternatywną dla analizowanej terapii przyjęto skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.119.2020 „Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia”. Data ukończenia: 8.10.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.