



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 324/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki w  
stadium uogólnienia (ICD-10 C64) – II linia leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka, 10mg/ml we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10 C64) – II linia leczenia.*

#### Uzasadnienie

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

*Analiza dotyczy pacjenta, który ma 62 lata, z rozpoznaniem nowotworem nerki w stadium uogólnienia, rozpoznanie histopatologiczne raka niejasnokomórkowego nerki typu „rak brodawkowaty” z niekorzystnej grupy rokowniczej, w dobrym stanie ogólnym (WHO – 1). Obwodowe węzły chłonne niepowiększone. Chory wydolny krążeniowo-oddechowo. Brzuch miękki, niebolesny. Wątroba i śledziona – niepowiększone. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia choroby zasadniczej zastosowano 9 cykli temsyrolimusu w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki w stadium zaawansowania z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi z wykorzystaniem leku temsyrolimus”. Obecnie w badaniach obrazowych u pacjenta znamiona progresji choroby – wobec czego wyczerpano możliwości zastosowania leków w ramach dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.*

*Zdaniem konsultanta: „Odsetek obiektywnych odpowiedzi w wyniku zastosowania niwolumabu w tym wskazaniu, przy braku innych potencjalnie skutecznych metod leczenia stwarza pacjentowi jedyną szansę na wydłużenie przeżycia”. Agencja wielokrotnie opiniowała pozytywnie podobne wnioski.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Opinię oparto na analizach następujących badań: CheckMate 374 fazy IIIb/IV, publikacja Vogelzang 2020, jednośrodkowe badanie z przeglądem i metaanalizą Chahoud 2019 oraz badanie retrospektywne Koshkin 2018.

W badaniu Koshkin 2018, zmiany typu brodawkowatego rozpoznano u 16 pacjentów (39%); badanie obejmowało pacjentów, u których nie stosowano uprzednio temsyrolimusu, jak we wnioskowanej populacji. Niwolumab, jako 2 linię, zastosowano u 82% pacjentów stosujących uprzednio inhibitory mTOR. Grupa z niekorzystnym rokowaniem stanowiła 15% lub 11%, w zależności od skali (odpowiednio wg kryteriów MSCKK, IMDC). Wyniki w podgrupie z odpowiednim typem histologicznym były następujące: PR 14%, SD 21%, PD 64%. W grupie badawczej ogółem mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca, mediana OS nie została osiągnięta.

Chahoud 2019 - badanie obejmowało 12 pacjentów (30%) z potwierdzoną brodawkowatą charakterystyką histologiczną zmian, u których stosowano co najmniej dwie linie leczenia u 35% oraz więcej niż dwie u 50%, nie zamieszczono charakterystyki interwencji stosowanych przed niwolumabem. Ponadto pacjenci z niekorzystnym rokowaniem stanowili 20,9% wg kryteriów IMDC. Obiektywną odpowiedź uzyskano u jednego chorego z rakiem typu brodawkowatego typu 1 oraz u żadnego z pacjentów z typem 2. Po stratyfikacji według rozpoznania histopatologicznego, mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca dla raka brodawkowatego typu 1 oraz 9,7 miesiąca dla typu 2, mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca dla zmian brodawkowatych typu 1, dla typu 2 nie osiągnięto. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Profil bezpieczeństwa został oceniony jako akceptowalny.

Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374) – w badaniu rak brodawkowaty zdiagnozowano u ponad połowy badanych (24 pacjentów), niekorzystne rokowanie charakteryzowało 16% uczestników, niwolumab w II linii został podany w 27% przypadków. W ramach I linii leczenia inhibitory mTOR stosowało 2 pacjentów, po jednym stosującym ewerolimus i temsyrolimus. W badaniu nie przedstawiono wyników analizy w podgrupach pod względem rozpoznania histopatologicznego, linii leczenia i grupy rokowniczej. Wyniki dla subpopulacji ogólnej badania: potwierdzony ORR wyniósł 13,6%, CR 2,3%, PR 11,4%. SD wystąpiła u 36,4%, progresja wystąpiła u 18 pacjentów 40,9%, spośród których 11 było z typem brodawkowatym. Mediana PFS wyniosła 2,2 miesiąca, mediana dla OS wyniosła 11,8 miesiąca. Średni wynik przeprowadzony metodą VAS w ramach kwestionariusza EQ-5D ogólnie wykazuje poprawę w 100. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc., stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Do działań niepożądanych leczenia niwolumabem, występujących bardzo często ( $\geq 1/10$  przypadków), należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

### Konkurencyjność cenowa

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii (240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.) wynosi ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii, w ramach RDTL u 210 pacjentów przez 3 miesiące terapii, wyniesie ██████████ zł brutto.

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

Konsultant odpowiedzialny za wydanie opinii ws. ocenianego wniosku wskazuje, że „zastosowanie leczenia [niwolumabem] w świetle dostępnych wczesnych danych jest jedyną opcją postępowania terapeutycznego u pacjenta

*z rozpoznany rakiem nerki w stadium uogólnienia o histopatologii innej niż rak jasnokomórkowy”.*

*Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym, po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych, alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które co do zasady jest refundowaną technologią lekową w Polsce.*

#### **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), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.147.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10 C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 02.12.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy 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.*