

**Opinia nr 162/2020
z dnia 7 grudnia 2020 r.**

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki
w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia, 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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia, po wcześniejszej terapii temsyrolimusem, 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: wskazaniu nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia.

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest zaleceń dotyczących II linii leczenia pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerki. Wytyczne NCCN 2020 wskazują na możliwość wykorzystania niwolumabu w szczególnych przypadkach dla wybranych pacjentów z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerki o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu. Wytyczne ESMO 2020 zalecają zastosowanie m. in. terapii niwolumabem, w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii inhibitorem kinaz tyrozynowych w zaawansowanym raku nerki.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania odnoszące się do skuteczności niwolumabu w niejasnokomórkowym raku nerki: badanie fazy IIIb/IV CheckMate 374 Vogelzang 2020; retrospektywne badanie z przeglądem i metaanalizą Chahoud 2019 oraz retrospektywne badanie Koshkin 2018.

Największym badaniem z powyższych było Vogelzang 2020, gdzie rak brodawkowaty zdiagnozowano u ponad połowy badanych (24 pacjentów). W całej populacji (44 pacjentów) niekorzystne rokowanie charakteryzowało 16% uczestników, a 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 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,8 miesiąca, a przeżycia wolnego od progresji - 2,2 miesiąca,

Otrzymane wyniki wskazują na skuteczność kliniczną blokady szlaku PD-1/PD-L1 jako monoterapii w leczeniu NCCRCC.

Opinia eksperta klinicznego wskazuje, iż terapia niwolumabem jest jedyną opcją postępowania terapeutycznego u pacjenta z rozpoznaniem uogólnionym rakiem nerki o histopatologii niejasnokomórkowej (NCCRCC). Podkreśla również, że przy braku innych potencjalnie skutecznych metod leczenia stanowi jedyną szansę na wydłużenie przeżycia pacjenta.

W przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi i obowiązującym programem lekowym leczenia raka nerki, a nieliczne odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 10mg/ml, we wskazaniu nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia 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 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało terapię temsyrolimusem.

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 narządów układu moczowo-płciowego i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Trzy główne typy histologiczne raka nerki stanowią rak jasnokomórkowy (ang. *clear cell*) występujący w 65-80% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki; rak brodawkowaty/papilarny (ang. *papillary*) (10-15% przypadków) oraz rak chromofobowy/chromofobny (ok. 5% przypadków).

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Ponadto w 2017 r. rak nerki stanowił w Polsce przyczynę 2,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,1% u kobiet.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn, 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (odpowiednio 1 525 i 939) spowodowanych RCC.

Standardowy współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (zachorowania na raka nerki ICD-10: C64, nie obejmuje raka miedniczki nerkowej) w 2017 r. w Polsce wyniósł 10,3 dla mężczyzn i 5,4 dla kobiet.

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%.

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

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne nie opisują kolejnych linii leczenia po temsyrolimucie we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, kabozantynib i temsyrolimus oraz niwolumab.

W leczeniu raka niejasnokomórkowego (lub relatywnie niską komponentą raka jasnokomórkowego w utkaniu nowotworu, np. typ histologiczny rak brodawkowy) oraz z niekorzystnym rokowaniem, w programie lekowym istnieje tylko jedna opcja leczenia, tj. terapia temsyrolimusem w I linii. Zgodnie z wnioskiem, ze względu na kwalifikację pacjenta do zastosowania temsyrolimusu, ww. program lekowy nie umożliwia stosowania leczenia drugiej linii po tej terapii.

Podsumowując, mając pod uwagę powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

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;
- w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji;

- w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- w monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii 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;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Opdivo.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili jedynie pacjenci z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem brodawkowatym nerki poddani wcześniej leczeniu temsyrolimusem. W związku z powyższym w raporcie uwzględniono dowody naukowe obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (NCCRCC), przy czym w niniejszym raporcie przedstawiano wyniki dla subpopulacji z rakiem brodawkowatym:

- Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374) – badanie kliniczne fazy IIIb/IV przeprowadzone w schemacie otwartym, bez zaślepienia. W badaniu oceniano bezpieczeństwo i skuteczność monoterapii niwolumabem w dawce 240 mg u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (N=44 pacjentów, w tym typ brodawkowaty N=24). Temsyrolimus był wcześniej przyjmowany przez jednego uczestnika. Niwolumab w II linii został podany w 27% przypadków, czyli u 12 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wynosiła 11 miesięcy (0,4-27), minimalny okres obserwacji wynosił 18 miesięcy;
- Koshkin 2018 - badanie retrospektywne, wieloośrodkowe do którego włączono 41 pacjentów z NCCRCC (w tym typ brodawkowaty N=16). Niwolumab w II linii został podany w 82% przypadków, czyli u 34 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (0,6–18,4);
- Chahoud 2019 - badanie retrospektywne, jednoośrodkowe z przeglądem i metaanalizą do którego włączono 40 pacjentów z NCCRCC (w tym typ brodawkowaty N=12;). Niwolumab w II linii zastosowano u 14 pacjentów.

W powyższych publikacjach oceniano następujące punkty końcowe:

- całkowite przeżycie (OS – ang. *overall survival*);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*);
- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR – ang. *objective response ratio*);
- częściowa odpowiedź (PR – ang. *partial response*);
- stabilizacja choroby (SD – ang. *stable disease*);
- progresja choroby (PD – ang. *progressive disease*).

Skuteczność kliniczna

Wyniki dotyczące skuteczności niwolumabu przedstawiono na podstawie badań Koshkin 2018, Chahoud 2019 i Vogelzang 2020.

Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374)

W badaniu w ramach I linii leczenia inhibitory mTOR stosowało 2 pacjentów, po jednym stosującym ewerolimus i temsyrolimus. Nie przedstawiono oddzielnie wyników dla grupy rokowniczej, typów histologicznych raka, np. podgrupy z rakiem brodawkowym oraz opisu wcześniejszych interwencji w przypadku stosowania niwolumabu w II linii. Przedstawione wartości odnoszą się więc do całej badanej populacji.

- OS - mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca (8,9; nie osiągnięto);
- PFS - mediana PFS wyniosła 2,2 miesiąca (1,8; 5,4);
- ORR - 13,6%;
- PR – 5/44 pacjentów (11,4%);
- SD – 16/44 pacjentów (36,4%);
- PD – 18/44 pacjentów (40,9%), w tym 11 z typem brodawkowym.

Jakość życia

W badaniu Vogelzang 2020 dokonano oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze EQ-5D i FKSI-19. Ukończono je u > 85% badanych do 100. tygodnia, z wyjątkiem 48. (71,4%) i 76. (66,7%) tygodnia. Średni wynik przeprowadzony metodą VAS w ramach kwestionariusza EQ-5D ogólnie wykazał poprawę w 100. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowej. Wyniki FKSI-19 od wizyty początkowej do 100. tygodnia są do siebie podobne

Koshkin 2018

Badanie obejmuje pacjentów (10%), u których nie stosowano leczenia temsyrolimusem w I linii, lecz ewerolimus (również inhibitor mTOR). Nie przedstawiono wyników uwzględniających jednocześnie stosowaną wcześniej linię leczenia systemowego i histologiczny rodzaj zmian. W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku pełnej odpowiedzi.

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do populacji pacjentów z rakiem brodawkowym.

- OS – mediana OS nie została osiągnięta,

- PFS - nie przedstawiono dla podgrupy z rakiem brodawkowym; dla wszystkich pacjentów mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca 95% CI (1,9; 5,0 miesięcy),
- ORR – 14 %,
- PR – 2/16 pacjentów (14%),
- SD – 3/16 pacjentów (21%),
- PD – 9/16 pacjentów (64%).

Chahoud 2019

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do populacji pacjentów z rakiem brodawkowym.

- OS – typ I mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca (3,2; nie osiągnięto);
typ II mediana OS nie została osiągnięta;
- PFS – typ I mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca 95% CI (2,23; nie osiągnięto);
typ II mediana PFS wyniosła 9,7 miesiąca 95% CI (4,7; nie osiągnięto);
- ORR – typ I ORR wyniósł 25%;
typ II ORR wyniósł 0%;
- PR – typ I 1/4 pacjent (25%);
typ II 0 pacjentów;
- SD – typ I 1/4 pacjent (25%);
typ II 5/6 pacjentów (83,3%);
- PD – typ I 2/4 pacjentów (50%);
typ II 1/6 pacjent (16,7%).

W badaniu zamieszczono informację, że pacjenci nieleczeni wykazują korzystniejsze parametry przeżycia, zarówno PFS jak i OS, co świadczyłoby o niskiej skuteczności terapii.

Przedstawiono również wyniki skuteczności dla niwolumabu w II linii leczenia (liczebność grupy całkowitej=14; liczebność grupy ocenionej=11). Nie zamieszczono jednak charakterystyki wcześniejszych interwencji oraz nie przedstawiono analizy w podgrupach ze względu na histologiczny rodzaj zmian.

- OS – mediana OS wyniosła 22,7 miesiąca (11; nie osiągnięto),
- PFS – mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca (3,93; nie osiągnięto),
- ORR – 27,3%,
- PR – 2 pacjentów,
- SD – 7 pacjentów,
- PD – 1 pacjent.

Bezpieczeństwo

Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji z NCCRCC ogółem z uwagi na brak danych dla subpopulacji z typem brodawkowatym.

Koshkin 2018

Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia odnotowano u 37% (15/41) pacjentów, podczas gdy prowadzące do hospitalizacji wystąpiły u 12% (5/41).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (obserwowanych u >5% leczonych pacjentów) należały: zmęczenie/złe samopoczucie (12%, 5 pacjentów), gorączka (10%, 4 pacjentów), wysypka/toksyczność skórna (10%, 4 pacjentów) i niedoczynność tarczycy (7%, 3 pacjentów).

Pośród cięższych zdarzeń niepożądanych jeden pacjent miał niewydolność oddechową wymagającą intubacji, która była potencjalnie związana z niwolumabem, a u jednego wystąpił blok serca trzeciego stopnia. U dwóch pacjentów wystąpiły reakcje gorączkowe 4. stopnia wymagające hospitalizacji.

Pośród 31 pacjentów w tym badaniu, którzy zaprzestali przyjmowania niwolumabu w momencie analizy, 25 (81%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 6 (19%) z powodu nietolerancji leczenia.

Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374)

W badaniu raportowano następujące zdarzenia niepożądane: nudności (9; 20,5%), zmęczenie (7; 15,9%), świąd (5; 11,4%), niedoczynność tarczycy/zapalenie tarczycy (3; 6,8%), nadczynność tarczycy (2; 4,5%), wysypkę (2; 4,5%), zapalenie przysadki (1; 2,3%) i zapalenie/dysfunkcję nerek (1; 2,3%).

U dwóch pacjentów (4,5%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia. Nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane, a także nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL 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 niepożadanymi ($\geq 10\%$) 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 związanych z leczeniem niwolumabem ogółem, 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.

Podczas monoterapii niwolumabem lub podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano działania niepożądane pochodzenia immunologicznego takie jak:

- ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne,
- ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego,
- ciężkie zapalenie wątroby,
- ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową
- ciężką wysypkę.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA) odnaleziono następujący komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii: „W dniu 15 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) - zmiana dotyczy jednoczesnego stosowania obu leków w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki)”.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak randomizowanych badań odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w populacji pacjentów z NCCRCC o typie brodawkowatym leczonych wcześniej inhibitorami mTOR;
- Odnalezione badania odnoszą się do populacji szerszych niż wnioskowana;
- Włączone do przeglądów badania były badaniami z różnych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT z 2016 r. (badanie open-label fazy IIIb/IV, badania retrospektywne);
- Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z wyniku z charakterystyki populacji wnioskowanej oraz problemu zdrowotnego;
- Odnalezione badania zostały ocenione i charakteryzują się średnią (Vogelzang 2020) oraz bardzo niską (Koshkin 2018, Chahoud 2019) jakością. Zatem wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;

- Badania obejmowały małą grupę pacjentów, więc zebrano niewiele danych dotyczących wnioskowanego typu brodawkowego [Koshkin 2018 16 pacjentów, Chahoud 2019 12 pacjentów, Vogelzang 2020 24 pacjentów];
- W żadnym z badań nie przedstawiono wyników dla subpopulacji uwzględniających jednocześnie grupę rokowniczą, typ histologiczny raka, oraz opis wcześniejszych interwencji, np. w przypadku stosowania niwolumabu w II linii;
- Tylko jeden pacjent był leczony temsyrolimusem w ramach I linii (Vogelzang 2020);
- W badaniu Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374) wyniki odnoszą się do całej badanej populacji, nie dokonano analizy wyników dla konkretnych podgrup;
- Tylko w jednym z badań oceniono jakość życia pacjentów (Vogelzang 2020);
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt ten jest ████████ w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (96 599,52 PLN brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym ewentualnego zastosowanego instrumentu podziału ryzyka).

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

Zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi odsetek pacjentów z RCC o utkaniu brodawkowym wynosi ok.10-15% przypadków, czyli ok. 550 pacjentów rocznie. W 2019 r. w programie lekowym brało udział 210 pacjentów przyjmujących temsyrolimus.

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

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 europejskie;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 USA;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019 polskie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 polskie.

W wytycznych europejskich (ESMO 2020) brak jest zaleceń dotyczących dalszego postępowania po zastosowaniu I linii leczenia w niejasnokomórkowym brodawkowatym raku nerki. Wskazują one jedynie, iż w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki, zalecane jest leczenie niwolumabem lub kabozantynibem. Można również zastosować ewerolimus lub aksytynib. Należy zauważyć, że jedynie wytyczne ESMO 2020 odnosiły się bezpośrednio do ocenianego typu raka nerki.

Najnowsze wytyczne PTOK 2020 są zgodne z aktualnymi wytycznymi ESMO 2020, wobec czego nie ma rekomendowanych opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne NCCN 2020 w II linii przerzutowego, zaawansowanego, niejasnokomórkowego raka nerki o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu rekomendują zastosowanie sunitynibu, kabozantynibu lub ewerolimus. W szczególnych przypadkach zalecany jest: niwolumab, aksytynib, bewacyzumab lub erlotynib, lenwatynib+ewerolimus, pazopanib, dla wybranych pacjentów z zaawansowanym PRCC, bewacyzumab lub ewerolimus, temsyrolimus (kategoria 1 dla niekorzystnego rokowania).

Wytyczne PTU 2019 obok nefrotektomii, jako jedną z istotnych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki wskazują immunoterapię wykorzystującą między innymi ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Uwzględniają również terapię celowaną z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib) oraz inhibitorami mTOR (temsyrolimus, ewerolimus). Zalecenia nie są jednak przedstawione zależnie od typu raka nerki (jasnokomórkowy / niejasnokomórkowy).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3408.2020.1.SG) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: 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, 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 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii 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 (niwolumab) we wskazaniu nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10 C64) – II linia leczenia) oraz raportu 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.