



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 334/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zaawansowany
rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolki 10 mg/ml, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

We wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

Pacjent l. 56, w stanie sprawności 0 wg WHO, choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, tętniak rozwidlenia MCA. W 2011 r. przebył zabieg nefrektomii lewostronnej, rozpoznano raka jasnokomórkowego lewej nerki pT1bN0 Fuhrmann 2. W wykonanym badaniu KT z V 2020 uwidoczono nacieki nowotworowe w klatce piersiowej i jamie brzusznej. Pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii w Bydgoszczy, gdzie w dniu 15.06.2020 wykonano biopsję gruboigłową zmian naciekowych, w badaniu hist.-pat. Wykryto nacieki raka jasnokomórkowego nerki. Rokowanie wg IMDC pośrednie. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia skojarzoną immunoterapią nivolumabem z ipilimumabem, wg schematu: nivolumab 3mg/kg m.c. + ipilimumab 1 mg/kg m.c. 4 dawki co 3 tygodnie, a następnie nivolumab 3mg/kg m.c. co 2 tygodnie, leczenie trwa do progresji choroby lub pojawienia się toksyczności leczenia wymagającej zakończenia terapii – terapia finansowana ze środków własnych. Agencja wielokrotnie opiniowała pozytywnie podobne wnioski. Angio-KT głowy 16.07.2020: w rozwidleniu MCA – odc. M2 tętniak 6,5x5x5 mm o szerokiej szyi. Poza tym tętnice głowy i szyi bez istotnych zmian. Zgrubienia śluzówki polipowate prawej zatoki szczękowej.



Obecnie obserwuje się poprawa samopoczucia i zmniejszenie dolegliwości bólowych, nie obserwuje się działań niepożądanych.

W I etapie leczenia (finansowane ze środków własnych) pacjent otrzymał 4 dawki leczenia skojarzonego Yervoy+Opdivo co 3 tygodnie, aktualnie wniosek dotyczy II etapu terapii tj. leczenia podtrzymującego niwolumabem, gdzie leczenie trwa do czasu progresji choroby lub pojawienia się toksyczności. Lekarz prowadzący zaznaczył, iż to ciągłość leczenia oraz że I i II etap tej terapii to pierwsza linia leczenia u tego pacjenta.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu CheckMate 214 oceniającej skuteczność leczenia spośród pacjentów w grupie NIW+IPI mediana otrzymanych dawek wyniosła 14 (zakres: 1-128) dla niwolumabu i 4 dawki (zakres: 1-4) dla ipilimumabu. Mediana czasu trwania terapii u wszystkich leczonych wyniosła 7,9 (zakres: 2,1-21,8) miesiąca w grupie NIW+IPI oraz 7,8 (zakres: 3,5-19,6) miesiąca w grupie SUN.

Przeżycie wolne od progresji choroby

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie większą korzyść stosowania NIW+IPI nad SUN (HR=0,74 [95%CI: 0,62; 0,88], mediany PFS wyniosły odpowiednio 11,2 mies. vs 8,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 4-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosło 32,7% w grupie NIW+SUN oraz 12,3% w grupie SUN.

W populacji ITT różnica w PFS nie różni się IS między grupami (HR=0,89 [95%CI: 0,76; 1,05], mediany PFS wyniosły odpowiednio 12,2 mies. vs 12,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 4-letniego PFS wyniosło 31% w grupie NIW+IPI oraz 17,3% w grupie SUN.

Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN (HR=0,65 [95%CI: 0,54; 0,78]), mediany OS wyniosły odpowiednio 48,1 mies. vs 26,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 50% w grupie NIW+IPI oraz 35,8% w grupie SUN.

W populacji ITT również odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN w zakresie OS (HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,81]), mediany OS nie osiągnięto w grupie NIW+IPI względem 38,4 miesiąca w grupie SUN. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 53,4% w grupie NIW+IPI oraz 43,3% w grupie SUN.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywna odpowiedź na leczenie, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, wyniosła 41,9% (95%CI; 37; 47)

w grupie NIW+IPI w porównaniu do 26,8% (95%CI: 23; 31) w grupie SUN. Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio, 10,4% vs 1,4%).

W populacji ITT obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 39,1% (95%CI: 35; 43) pacjentów w grupie NIW+IPI oraz u 32,4% [95%CI: 29; 37] pacjentów w grupie SUN. CR zostało osiągnięte u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio: 10,7% vs 2,6%). U pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Wśród subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 17 z 44 pacjentów (38,6%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 24 ze 134 pacjentów (17,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie. W grupie NIW+IPI nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, w grupie SUN wyniosła ona 19,7 mies.

W populacji ITT, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 19 z 59 pacjentów (32,2%) z CR na leczenie oraz u 28 ze 156 pacjentów (17,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast w grupie SUN, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 3 z 14 pacjentów (21,4%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 9 ze 163 pacjentów (5,5%) z częściową odpowiedzią na leczenie. W grupie NIW+IPI nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, w grupie SUN wyniosła ona 23,7 mies.

Jakość życia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Motzer 2020 (dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania CheckMate 214), odnotowana została przewaga NIW+IPI nad SUN w zakresie korzyści związanych z jakością życia u osób z rakiem nerki, mierzonej za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (ang. Functional Assessment Symptom Index-19).

Analiza czasu do pogorszenia się wyników uzyskiwanych za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (wynik całkowity) wykazała, że NIW+IPI istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko pogorszenia jakości życia w porównaniu do SUN: wśród pacjentów z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (HR=0,64 [95%CI: 0,54; 0,77]) oraz w populacji ITT (HR=0,64 [95%CI: 0,55; 0,74]). Podobnie, ryzyko to było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN w zakresie domen takich jak: objawy związane z chorobą, objawy fizyczne związane z chorobą, skutki uboczne związane z leczeniem oraz dobrostan czynnościowy.

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 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.

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ który oszacowano na 120 749,40 zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDAKTOWANE] pacjentów w fazie podtrzymania przez 3 miesiące wyniesie w przybliżeniu [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] 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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

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

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.

Zgodnie ze wskazaniem zawartym we wniosku MZ, tj. zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące, leczenie pacjenta należałoby kontynuować niwolumabem, gdyż zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora.

W związku z powyższym uznano, że brak jest komparatora dla ocenianej technologii.

Rada wyraża opinię pozytywną, jednocześnie nie uznaje wnioskowanego leczenia za „podtrzymujące”, a za kontynuację terapii ratującej życie.

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 późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.152.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące”. Data ukończenia: 9 grudnia 2020.

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.