



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 343/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (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 10 mg/ml we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Niwolumab miałby być stosowany u pacjentki w stanie ogólnym ZUBROD 1, chorej na rozsiały raka brodawkowaty nerki, po leczeniu operacyjnym i progresji po terapii sunitynibem (finansowany ze środków własnych ze względu na brak możliwości kwalifikacji do programu lekowego). Ze względu na rozpoznanie raka brodawkowatego nerkowokomórkowego pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia niwolumabem w ramach programu lekowego. W związku z tym brak jest możliwości leczenia finansowanego ze środków publicznych. Lek Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu. Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych. Rak brodawkowaty jest drugim podtypem histologicznym raka nerkowokomórkowego (po raku jasnokomórkowym) pod względem częstości występowania. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród 3 głównych typów histologicznych raka nerki najczęstszy jest typ jasnokomórkowy (80-90%) przypadków, rak brodawkowaty (10-15% przypadków) i typ chromofobny (4-5% przypadków). Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii niwolumabem w II linii leczenia. Stanowiska ekspertów klinicznych wskazują jednoznacznie, iż skutkiem zaawansowanego raka nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność



do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości, ale niwolumab był skuteczny u prawie połowy pacjentów z zaawansowanym, niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (w tym rakiem brodawkowatym nerki) w 2 badaniach jednoramiennych retrospektywnych (Chahoud 2019 i Koshkin 2018 i jednym prospektywnym (Vogelzang 2020 –faza IIIb/IV badania CheckMate 374).

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatora (kabozantynibu), do analizy włączono 3 badania retrospektywne Cambell 2018 (I i kolejne linie leczenia), Chanza 2019 (różne linie leczenia) i Prisciandaro 2019 (co najmniej II linia leczenia) przeprowadzone u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym.

W badaniu Vogelzang 2020 nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS, PFS oraz oceny jakości życia dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym. W populacji całkowitej badania, w tym 24/44 (54,5%) chorych na raka brodawkowatego, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 16,3 mies, zaś PFS oszacowano na poziomie 2,2 miesiące (95%CI:1,8; 5,4). Po 100 dniach leczenia poprawiła się użyteczność stanu zdrowia, oceniana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D VAS oraz FKSI-19 względem wartości wyjściowych. Odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/22 (9%) pacjentów i 9/22 (41%) pacjentów z rakiem brodawkowatym, u których możliwa była ocena odpowiedzi. Progresję choroby stwierdzono u 11/22 (50%) pacjentów. Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej w analizowanej subpopulacji.

W badaniu Chahoud 2019 odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym raportowano w zakresie przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI: 3,2; nie osiągnięto) w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 1., natomiast w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2. nie została osiągnięta (95% CI: 15,4; nie osiągnięto). Natomiast mediana PFS w grupie pacjentów z rakiem nerki brodawkowatym typu 1. oraz typu 2. wyniosła odpowiednio 3,1 mies. (95%CI:2,23; nie osiągnięto) oraz 9,7 mies. (95% CI:4,7; nie osiągnięto). Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 10 pacjentów z rakiem brodawkowatym. Odpowiedź częściową uzyskano u jednego pacjenta z rakiem brodawkowatym typu 1. (1/10, 1%). U 5/10 (50%) pacjentów wykazano stabilizację choroby po 6 miesiącach leczenia niwolumabem (1 pacjent z rakiem brodawkowatym typu 1. oraz 4 pacjentów z typu 2.). Progresję choroby stwierdzono u 3/10 (30%) pacjentów (dwóch z rakiem typu 1. i jeden z rakiem typu 2.).

W populacji całkowitej uwzględnionej w badaniu Koshkin 2018 (w tym 16/41 (39%) chorych na raka brodawkowego), mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Natomiast mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca (95%CI:1,9;5,0). Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 14 pacjentów z rakiem brodawkowym. Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej. Natomiast odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/14 (14%) i 3/14 (21%) pacjentów. Progresję choroby stwierdzono u 9/14 (64%) pacjentów.

Efektywność i tolerancja kabozantynibu były podobne do niwolumabu. W badaniu Campbell 2018, u 40 leczonych mediana przeżycia całkowitego w całej populacji badania wyniosła 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4), a dla przeżycia wolnego od progresji choroby 8,6 mies. (95% CI: 6,1; 14,7). W badaniu Chanza 2018 mediana przeżycia całkowitego dla całej grupy wyniosła 12 miesięcy (95%CI:9,2; 17,0). Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z brodawkowym rakiem nerki (bez względu na linię leczenia) w 12 miesiącu terapii wyniosło 46% (95% CI: 31; 60). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w całej populacji badanej wyniosła 7,0 mies.(95%CI: 5,7; 9,0). Ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 18 z 66 pacjentów z rakiem brodawkowym (27% (95%CI: 17; 40). W momencie analizy badania Prisiandaro 2019 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a roczne przeżycie całkowite wyniosło około 60%, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,83 mies.(zakres: 0,4-13,4). Odpowiedź częściową i stabilizację choroby w badaniu odnotowano u takiej samej liczby pacjentów –6 (35%), natomiast progresja wystąpiła u 5 osób. U pacjentów z chorobą stabilną i progresją mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 5,67 mies.

Bezpieczeństwo stosowania

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.

W badaniu Prisiandaro 2019, u leczonych kabozantynibem zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia, biegunka, zwiększenie poziomu aminotransferaz, zapalenie błon śluzowych, zespół ręka-stop, niedoczynność tarczycy, nudności oraz nadciśnienie. Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4.stopnia wystąpiły u 41% pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3.lub 4.stopnia były: biegunka i astenia –po 11% pacjentów.

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.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej uznał wniosek za uzasadniony medycznie.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia MZ wskazano, że łączny koszt 3-mies. terapii niwolumabem (12 fiolek po 10 ml oraz 6 fiolek po 4 ml produktu wg zlecenia MZ) wyniesie ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ (96,6tys. PLN brutto). Jako terapie alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto kabozantynib (produkt leczniczy Cabometyx). Koszt 3-mies.terapii przy zastosowaniu leku Cabometyx oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ to ok. 89,0tys.PLN brutto.

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

Na podstawie danych epidemiologicznych, przedstawionych w wytycznych PTOK 2020, przyjęto, iż 80% raków nerek stanowi rak jasnokomórkowy, natomiast spośród raków niejasnokomórkowych (pozostałe 20%) 80% stanowią raki brodawkowate. Biorąc pod uwagę, iż 1982 pacjentów stanowi 80% chorych, oszacowano, iż populacja pacjentów z rakiem brodawkowatym w Polsce obejmuje ok. 385 osób. Jednocześnie, biorąc pod uwagę opinię Konsultanta Wojewódzkiego, przyjęto iż liczba pacjentów leczonych w II linii leczenia będzie zbliżona do liczby pacjentów leczonych w I linii. W przypadku przyjęcia, iż wszyscy pacjenci (385 osób) w przypadku pozytywnej decyzji MZ będą stosowali analizowaną technologię lekową przez 3 miesiące koszt terapii brutto, przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniosłby ok ██████████ (wg. Obwieszczenia MZ - 37,19mln PLN). Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię lekiem Cabometyx 385 pacjentów wyniosą ok. 34,26mln PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ). Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewności dotyczące liczby pacjentów oraz czasu trwania leczenia. Ponadto, należy zauważyć, iż w obliczeniach dla komparatora uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast realna cena uwzględniająca ewentualny mechanizm podziału ryzyka może być niższa.

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

W polskich wytycznych PTOK 2020 i w europejskich wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja 2020) podkreślono, iż obecnie brak jest danych, umożliwiających sformułowanie wytycznych w zakresie leczenia II linii raków niejasnokomórkowych, w tym raka brodawkowatego nerki. Niemniej, dla raka brodawkowatego akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania jasnokomórkowego raka nerki.

Wytyczne w II linii leczenia raka jasnokomórkowego zalecają, aby chorzy, uprzednio leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej otrzymali kabozantynib (I, A) lub aksytynib (I, B) albo niwolumab (I, A). Aksytynib, należący do tej samej grupy leków co kabozantynib –inhibitory kinazy tyrozynowej uzyskał jedynie kategorię rekomendacji B, i w wytycznych europejskich wymieniany jest jako leczenie alternatywne dla dwóch ww. substancji, stąd został wykluczony z grona potencjalnych komparatorów dla niwolumabu.

Wytyczne NCCN 2020, w ramach zaleceń dla nawrotowego lub IV stopnia zaawansowania raka niejasnokomórkowego, nie wskazują na odrębność postępowania w przypadku raka brodawkowatego. Jako terapie preferowane w raku niejasnokomórkowym wskazują one udział w badaniach klinicznych lub sunitynib, który został zastosowany u pacjentki, której dotyczy wniosek. Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż w analizowanym wskazaniu alternatywą dla stosowania niwolumabu jest kabozantynib.

Obecnie w Polsce obowiązuje program lekowy B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10:C64)”, w ramach którego pacjenci są kwalifikowani do wnioskowanej terapii II linii oraz do terapii kabozantynibem niemniej kryterium włączenia do programu stanowi rozpoznanie raka jasnokomórkowego, w związku z czym pacjentka nie kwalifikuje się do rozpoczęcia leczenia tymi substancjami czynnymi w ramach refundacji.

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.422.156.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 15.12.2020 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.