

**Opinia nr 168/2020
z dnia 21 grudnia 2020 r.**

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki
(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 rak brodawkowaty nerki (ICD- 10: C64) – II linia leczenia, 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: rak brodawkowaty nerki (ICD-10 C64) – II linia leczenia.

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest zaleceń dotyczących II linii leczenia pacjentów z brodawkowatym niejasnokomórkowym rakiem nerki. Niemniej wytyczne polskie i europejskie w przypadku raka brodawkowatego nerki wskazują na możliwość zastosowania leków jak w przypadku rozpoznania jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC). Wytyczne w II linii leczenia raka jasnokomórkowego zalecają, aby chorzy (w przypadku wytycznych PTOK 2020 pacjenci z korzystnym rokowaniem), uprzednio leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej otrzymali m.in. niwolumab. Wytyczne NCCN 2020 wskazują na możliwość wykorzystania niwolumabu w szczególnych przypadkach dla wybranych pacjentów z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerki.

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

Badaniem o najwyższej wiarygodności z powyższych było Vogelzang 2020, gdzie rak brodawkowaty zdiagnozowano u ponad połowy badanych (24/44 pacjentów). W całej populacji włączonej do badania (44 pacjentów) korzystne rokowanie charakteryzowało 40,9% uczestników. W badaniu mediana przeżycia całkowitego dla populacji ogólnej wyniosła 16,3 miesiąca, a przeżycia wolnego od progresji - 2,2 miesiąca. Niemniej jednak w badaniu

nie przeprowadzono analizy w podgrupach wydzielonych ze względu na wcześniejsze leczenie.

W przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi, a 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 rak brodawkowaty nerki (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 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem niwolumab miałby być stosowany u pacjentki w stanie ogólnym ZUBROD 1 chorej na rozsianego raka brodawkowego nerki po leczeniu operacyjnym i progresji po terapii sunitynibem w I linii leczenia (finansowany ze środków własnych ze względu na brak możliwości kwalifikacji do programu lekowego).

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 brodawkowy/papilarny (ang. *papillary*) (10-15% przypadków) oraz rak chromofobowy/chromofobny (ok. 5% przypadków).

W raku brodawkowym w typie 1 brodawki są cienkie, pokryte komórkami o jasnej cytoplazmie i małym jądrze (stopień I i II wg Fuhrmana). W typie 2 utkanie raka jest bardziej heterogenne; brodawki są grubsze, komórki mają obfitą, ziarnistą, kwasochłonną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania.

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 sunitynibie we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej dla raka brodawkowatego akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania jasnokomórkowego raka nerki (PTOK 2020, ESMO 2020). 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.

Aktualnie, w Polsce, w 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 ramach wspomnianego powyżej programu 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 pacjent nie kwalifikuje się do rozpoczęcia leczenia tymi substancjami czynnymi w ramach refundacji.

Podsumowując, biorąc 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 w analizowanym wskazaniu jako technologię alternatywną dla ocenianej przyjęto leczenie kabozantynibem.

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 niejasnokomórkowym rakiem brodawkowatym nerki poddani wcześniej leczeniu sunitynibem. W związku z powyższym w opinii uwzględniono dowody naukowe obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (NCCRCC):

- Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374) – wieloośrodkowe 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 zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerki (N=44 pacjentów, w tym typ brodawkowaty N=24). Mediana czasu obserwacji wynosiła 11 miesięcy (0,4-27), minimalny okres obserwacji wynosił 18 miesięcy;
- Koshkin 2018 - badanie retrospektywne, wieloośrodkowe dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, w ramach I lub kolejnych linii leczenia pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerki; do którego włączono 41 pacjentów z NCCRCC (w tym typ brodawkowaty N=16). Niwolumab w II linii został podany w 62% przypadków, czyli u 25 pacjentów. 26 pacjentów było wcześniej leczonych sunitynibem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (0,6–18,4);
- Chahoud 2019 - badanie retrospektywne, jednośrodkowe dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w ramach I lub kolejnych linii leczenia pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym; 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*);

- częściowa odpowiedź (PR – ang. *partial response*);
- całkowita odpowiedź (CR – ang. *complete response*);
- stabilizacja choroby (SD – ang. *stable disease*);
- progresja choroby (PD – ang. *progressive disease*).

Skuteczność kliniczna

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

Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374)

W badaniu nie przedstawiono oddzielnie wyników uwzględniających jednocześnie grupę rokowniczą, typ histologiczny raka oraz opis wcześniejszych interwencji, np. w przypadku stosowania niwolumabu w II linii.

Przedstawione wartości odnoszą się do całej badanej populacji:

- OS - mediana OS wyniosła 16,3 miesiąca (95%CI: 9,2; nie osiągnięto);
- PFS - mediana PFS wyniosła 2,2 miesiąca (95%CI: 1,8; 5,4).

Odpowiedz na leczenie dla podgrupy z rakiem brodawkowym:

- PR – 2/22 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi (9%);
- SD – 9/22 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi (41%);
- PD – 11/22 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi (50%).

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. Po 100 dniach leczenia odnotowano wzrost ogólnej wartości wyników uzyskanych za pomocą kwestionariuszy EQ-5D VAS oraz kwestionariusza FKSI-19 względem wartości wyjściowych.

Wskazano również na ogólną poprawę wyników w odniesieniu do trzech podskal kwestionariusza FKSI-19 – stanu emocjonalnego i objawów fizykalnych związanych z przebiegiem choroby oraz stanu czynnościowego/funkcjonalnego. Poprawy nie odnotowano w podskali oceniającej poprawę jakości życia związanej z występowaniem skutków ubocznych leczenia (ang. *treatment side effect*).

Nie podano informacji czy różnice obserwowane w zakresie poprawy jakości życia osiągnęły istotność statystyczną lub istotność kliniczną.

Koshkin 2018

Badanie obejmuje 26 pacjentów, u których stosowano leczenie sunitynibem. Nie przedstawiono wyników uwzględniających jednocześnie stosowaną wcześniej linię leczenia systemowego i histologiczny rodzaj zmian. W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku pełnej odpowiedzi.

Raka brodawkowego nerki zdiagnozowano u 16 pacjentów włączonych do badania, w tym u 14 możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie.

Przedstawione wartości odnoszą się do całej badanej populacji:

- OS – mediana OS nie została osiągnięta,
- PFS - mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca (95% CI: 1,9; 5,0 miesięcy).

Odpowiedz na leczenie dla podgrupy z rakiem brodawkowym:

- PR – 2 pacjentów (14%),
- SD – 3 pacjentów (21%),
- PD – 9 pacjentów (64%).

Chahoud 2019

Spośród 40 pacjentów włączonych do badania, 12 pacjentów miało raka niejasnokomórkowego nerki typu brodawkowego. Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 10 pacjentów. W niniejszej opinii 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);
- PR – typ I 1 pacjent (25%);
typ II 0 pacjentów;
- SD – typ I 1 pacjent (25%);
typ II 4 pacjentów (83,3%);
- PD – typ I 2 pacjentów (50%);
typ II 1 pacjent (16,7%).

Przedstawiono również wyniki skuteczności dla subpopulacji pacjentów otrzymujących niwolumab 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),
- PR – 2 pacjentów (18,3%),
- SD – 3 pacjentów (27,3%),
- PD – 1 pacjent (9%),
- CR – 1 pacjent (9%).

Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji z NCCRCC ogółem z uwagi na brak raportowania we włączonych badaniach odrębnych danych dla subpopulacji z typem brodawkowym.

Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374)

W badaniu raportowano następujące zdarzenia niepożądane: nudności (9; 20,5%), zmęczenie (7; 15,9%) i świąd (5; 11,4%) oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (IMAE): 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%).

Nie odnotowano IMAE o wysokim stopniu nasilenia związanych z zastosowanym leczeniem. W zależności od rodzaju IMAE, mediana czasu wystąpienia IMAE jakiegokolwiek stopnia wynosiła od 8,1 tygodnia (zakres: 8,1 – 8,3) dla niedoczynności lub zapalenia tarczycy do 18,7 tygodni (zakres: 7,6 – 29,9) dla wysypki.

Wśród pacjentów, u których raportowano IMAE związane z leczeniem, ustąpienie objawów obserwowano u 1 pacjenta z zapaleniem i zaburzeniem czynności nerek, natomiast pozostałe miały charakter endokrynologiczny, dlatego wymagały ciągłego stosowania leczenia (np. hormonalna terapia zastępcza). Konieczność podania glikokortykosteroidów w dużych dawkach wystąpiła u jednego pacjenta z zapaleniem przysadki mózgowej (u pacjenta rozpoczęto hormonalną terapię zastępczą i kontynuowano leczenie).

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

Koshkin 2018

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

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).

W zakresie poważnych 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.

Spośród 31 pacjentów w tym badaniu, którzy zaprzestali przyjmowania niwolumabu w momencie analizy, 25 (81%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby a 6 (19%) z powodu nietolerancji leczenia. Nie odnotowano wystąpienia zgonów uznanych za związane z terapią. Leczenie niwolumabem zostało odroczone lub przerwane z powodu nietolerancji terapii odpowiednio u 34% i 15% pacjentów.

Chahoud 2019

W badaniu nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Stwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii.

U 7,5% (n=3/40) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego w stopniu 3., związane z leczeniem, z czego u dwóch pacjentów stwierdzono zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, a u jednego pacjenta zapalenie płuc.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (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 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 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 stronach URPL i EMA nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa stosowania technologii lekowej Opdivo.

Odnaleziono komunikat z 2019 r. dotyczący potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka/nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Opdivo z okresu styczeń – marzec zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS, Adverse Event Reporting System).

Wśród ostrzeżeń zidentyfikowanych w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS, Adverse Event Reporting System) odnaleziono dwa komunikaty z 2017 r., w których poinformowano o potencjalnym toksycznym działaniu niwolumabu na oczy, obejmującym ryzyko ciężkiej utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki oraz ryzyku powikłań po przeszczepieniu komórek macierzystych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski, 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 wyłącznie w drugiej linii leczenia w populacji pacjentów z NCCRCC o typie brodawkowatym po niepowodzeniu terapii sunitynibem;
- Brak prospektywnych badań randomizowanych z grupą kontrolną porównujących niwolumab z aktywnym komparatorem;
- Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z charakterystyki populacji wnioskowanej oraz problemu zdrowotnego;
- 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);
- Odnalezione badania odnoszą się do populacji szerszych niż wnioskowana. Biorąc pod uwagę heterogeniczność populacji uwzględnionej w badaniach Vogelzang 2020, Chahoud 2019 i Koshkin 2018, znaczna część z analizowanych pacjentów nie odpowiada w pełni charakterystyce pacjenta objętego zleceniem.
- Odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby raportowano jedynie w retrospektywnym badaniu Chahoud 2019;
- Badania obejmowały małą grupę pacjentów, więc zebrano niewiele danych dotyczących wnioskowanego typu brodawkowatego (Koshkin 2018 16 pacjentów, Chahoud 2019 12 pacjentów, Vogelzang 2020 24 pacjentów);
- Brak szczegółowych informacji o dawkowaniu niwolumabu w badaniach Chahoud 2019 i Koshkin 2018;
- Punkty końcowe dotyczące skuteczności niwolumabu oceniane w ramach prospektywnego badania Vogelzang 2020 miały charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obarczone wyższym ryzykiem wystąpienia błędów;
- W badaniu Chahoud 2019, niwolumab w monoterapii otrzymywało 77,5% włączonych pacjentów, natomiast u 22,5% zastosowano niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi celowanymi terapiami;
- We włączonych badaniach niwolumab był stosowany w różnych liniach leczenia. Terapię niwolumabem w II linii leczenia zastosowano u 12/44 pacjentów (27,3%), 14/40 pacjentów (35%), 25/41 pacjentów (62%) odpowiednio w badaniach Vogelzang 2020, Chahoud 2019 oraz Koshkin 2018;
- 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;

- Jedynie w badaniu Koshkin 2018 wskazano, ilu pacjentów było wcześniej leczonych sunitynibem (26 osób);
- Tylko w jednym z badań oceniono jakość życia pacjentów (Vogelzang 2020), jednak nie podano informacji czy różnice obserwowane w zakresie poprawy jakości życia osiągnęły istotność statystyczną lub istotność kliniczną;
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne alternatywą dla stosowania niwolumabu jest kabozantynib. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatora 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.

Skuteczność kabozantynibu

W badaniu Campbell 2018 nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS, PFS oraz oceny jakości życia dla subpopulacji pacjentów. Wśród 30 pacjentów, 17 osób było chorych na raka brodawkowatego. Mediana przeżycia całkowitego dla 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). Spośród 28 pacjentów, u których istniała możliwość oceny choroby u 4 (14,3%) wystąpiła odpowiedź częściowa (u 2 z rakiem brodawkowatym), u 18 (64,2%) odnotowano chorobę stabilną, natomiast u 6 (21,4%) wystąpiła progresja choroby.

W badaniu Chanza 2018 mediana przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej (112 pacjentów) wyniosła 12 miesięcy (95% CI: 9,2; 17,0). Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z brodawkowatym rakiem nerki (66 osób, 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). W badaniu oceniono również czas do niepowodzenia leczenia w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym, który wyniósł 6,9 mies. (95% CI: 4,6; 10,1). Ogólną odpowiedź na leczenie, ocenianą przez badacza, odnotowano u 18 z 66 pacjentów z rakiem brodawkowatym [27% (95%CI: 17; 40)].

W momencie analizy przeprowadzonej przez autorów 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. Wśród 17 pacjentów, 12 miało raka brodawkowatego.

Bezpieczeństwo kabozantynibu

W badaniu Campbell 2018 u 17 osób wystąpiła konieczność zredukowania dawki leku. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: zmęczenie (63%), biegunka (57%), zespół ręka-stopa (37%), nadciśnienie (30%), spadek masy ciała/anoreksja (27%), nudności (23%), zapalenie błon śluzowych (13%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3./4. były: zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%), zespół ręka-stopa (7%), nadciśnienie (7%), oraz białkomocz nerczycowy (7%).

Podczas trwania badania Chanza 2018 zmarło 69 osób – żaden ze zgonów nie był związany z toksycznością kabozantynibu. Pięciu pacjentów (7%) przerwało leczenie kabozantynibem z powodu jego toksyczności. U 51 pacjentów (46%) zmniejszono dawkę leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u 44 pacjentów (39%) konieczne było czasowe lub trwałe zaprzestanie podawania kabozantynibu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów były: zmęczenie, biegunka, toksyczność skórna, nudności, nadciśnienie, transaminazemia, zapalenie błon śluzowych, niedoczynność tarczycy, wymioty oraz trombocytopenia.

Podczas badania Prisciandaro 2019 zmarło 5 pacjentów. Konieczność redukcja dawki kabozantynibu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiła u 8 (47%) pacjentów. Zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do redukcji dawki leku były zdarzenia 3. stopnia: wzrost poziomu aminotransferazy, biegunka i słabość.

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia, biegunka, zwiększenie poziomu aminotransferaz, zapalenie błon śluzowych, zespół ręka-stopa, 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.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcy terapii niwolumabem (12 fiolek po 10 ml oraz 6 fiolek po 4 ml) wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. (96 599,52 PLN brutto).

Jako terapię alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto kabozantynib (produkt leczniczy Cabometyx). Koszt 3 miesięcy terapii przy zastosowaniu leku Cabometyx oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 88 996,32 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

Na podstawie danych epidemiologicznych przedstawionych w wytycznych PTOK 2020 przyjęto, iż 80% rozpoznań raka nerki stanowi rak jasnokomórkowy, natomiast spośród raków niejasnokomórkowych (pozostałe 20%) 80% stanowią raki brodawkowate. Przyjmując, iż 1926 pacjentów stanowi 80% chorych, oszacowano, iż populacja pacjentów z rakiem brodawkowatym w Polsce obejmuje ok. 385 osób.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 385 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniósłby ok. ██████████ PLN brutto. Tożsamy koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia MZ wyniósłby 37,19 mln PLN.

Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię 385 pacjentów lekiem Cabometyx wyniosą ok. 34,26 mln PLN wg ceny z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia stanowią scenariusz maksymalny oszacowań populacyjnych i najprawdopodobniej nie będą odpowiadały rzeczywistym wydatkom płatnika ponoszonym na refundację analizowanej technologii. Nierealistycznie założono, iż wszyscy pacjenci z rozpoznaniem raka brodawkowatego mają rokowanie korzystne i w I linii zastosują inhibitory TKI, po których zalecanymi terapiami jest niwolumab, kabozantynib i aksytynib. Również konserwatywnie założono, iż wszyscy pacjenci będą stosowali niwolumab w II linii terapii. Ograniczenie niniejszych oszacowań stanowi również niepewność dotycząca czasu trwania terapii – analiza obejmuje jedynie okres 3 mies.

Dodatkowo przeprowadzone oszacowania uwzględniające cenę z Obwieszczenia MZ nie odzwierciedlają rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na istniejące umowy podziału ryzyka. Ponadto, należy zauważyć, iż w obliczeniach dla komparatora uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast realna cena uwzględniająca ewentualny mechanizm podziału ryzyka może być niższa.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania:

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

Zarówno w polskich wytycznych PTOK 2020, jak i wytycznych europejskich ESMO 2020 brak jest zaleceń dotyczących dalszego postępowania po zastosowaniu I linii leczenia w niejasnokomórkowym brodawkowatym raku nerki. Niemniej dla raka brodawkowatego nerki akceptowalne jest zastosowanie terapii jak w przypadku rozpoznania jasnokomórkowego raka nerki. Wytyczne w II linii leczenia raka jasnokomórkowego zalecają, aby chorzy (w przypadku wytycznych PTOK 2020 pacjenci z korzystnym rokowaniem) uprzednio leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej otrzymali kabozantynib (I, A) lub aksytynib (I, B) albo niwolumab (I, A). Należy zauważyć, że jedynie wytyczne ESMO 2020 i PTOK 2020 odnoszą się bezpośrednio do ocenianego typu raka nerki.

W rekomendacjach NCCN 2020 u pacjentów w IV stadium zaawansowania niejasnokomórkowego raka nerki lub w przypadku nawrotu choroby zaleca się stosowanie sunitynibu lub udział w badaniach klinicznych. Jako inne technologie rekomendowane wskazuje się: kabozantynib, ewerolimus lub lenwatynib + ewerolimus. Niwolumab jest natomiast wymieniany jako użyteczny w szczególnych sytuacjach. Wytyczne nie wskazują

kolejności stosowania poszczególnych terapii i nie odnoszą się do możliwości odrębnego postępowania w przypadku raka brodawkowego.

W polskich wytycznych PTU 2019 opracowanych na podstawie wytycznych EAU z 2018 r. odnoszących się ogólnie do raka nerkowokomórkowego wskazano, iż istotnym elementem leczenia pacjentów jest immunoterapia, w tym niwolumab. Wytyczne nie przedstawiają jednak sekwencji stosowania poszczególnych substancji leczniczych.

W wytycznych EAU 2020 również nie przedstawiono terapii rekomendowanych w II linii leczenia nowotworów niejasnokomórkowych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3576.2020.1.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Opdivo, Niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 10mg/ml, we wskazaniu: rak brodawkowy nerki (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 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 (niwolumab) we wskazaniu rak brodawkowy nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia oraz raportu nr OT.422.156.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak brodawkowy nerki (ICD-10 C64) – II linia leczenia”, data ukończenia: 15.12.2020 r.