

Rekomendacja nr 15/2022

z dnia 8 lutego 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
w zakresie III linii leczenia**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia,



Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim niwolumabu (NIV) z ewerolimusem oraz na porównaniu pośrednim NIV ze stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*) poprzez wspólny komparator – ewerolimus.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na przewagę wnioskowanej terapii niwolumabem w porównaniu do aktualnie stosowanego BSC w trzeciej linii leczenia, m.in. istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (HR= 0,63 [0,46; 0,88]) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (HR=0,27 [0,20; 0,36]), a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Niemniej nie wykazano całkowitej odpowiedzi na leczenie u żadnego pacjenta.

Badania te cechują się również dużą heterogenicznością. Badanie CheckMate 025 charakteryzuje się brakiem zaślepienia, a przedstawione wyniki pochodzą z krótkich okresów obserwacji - mediany okresu leczenia wynoszą odpowiednio 23,6 mies. dla NIV (CheckMate 025) oraz 2,0 mies. dla BSC (RECORD-1). Jest to zatem stosunkowo krótki czas dla oceny skuteczności terapii. Wzięto pod uwagę, iż populacja z badań jedynie w części odpowiada populacji docelowej (ok. 28% pacjentów z badania CheckMate 025 oraz ok. 26% pacjentów z badania RECORD-1). Istnieje więc ryzyko, że przedstawione efekty zdrowotne mogą nie zostać osiągnięte wśród wnioskowanej populacji. Należy mieć na uwadze Rekomendację nr 71/2016 dotyczącą stosowania niwolumabu w II linii leczenia raka nerki, w której również wskazywano m.in. na liczne ograniczenia badania Checkmate 025.

Nie odnaleziono randomizowanych badań, w których niwolumab zostałby bezpośrednio porównany z BSC.

[Redacted]

[Redacted]

Rekomendacje zalecają niwolumab w II lub III linii leczenia w zależności od zastosowanych wcześniej terapii - wymieniają wcześniejsze leczenie jednym lub dwoma antyangiogennymi inhibitorami kinazy tyrozynowej. Inne terapie możliwe do zastosowania to kabozantynib lub opcjonalnie ewerolimus czy aksytynib.

Jednocześnie w przypadku Opinii nr 56/2019 i nr 56/2019 również wskazywano na możliwość zastosowania niwolumabu w III linii leczenia raka nerki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Prezes Agencji nie zgłasza uwag do wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności oraz kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej.

Mając na uwadze powyższe oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo,

[Redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518 proponowana cena zbytu netto wynosi [Redacted]
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, proponowana cena zbytu netto wynosi [Redacted];

w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD- 10 C64)” w zakresie III linii leczenia.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [Redacted]

[Redacted]

Opdivo (niwolumab) jest obecnie refundowany w programach lekowych: B.6, B.10, B.52, B.59, B.100, w grupie limitowej (niwolumab - 1144.0). Lek jest stosowany w leczeniu II linii u pacjentów z rakiem nerki.

Problem zdrowotny

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli 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 najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu.

Główne typy histologiczne raka nerki to: rak jasnokomórkowy (ang. clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) występujący w 65-80% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki; rak brodawkowaty (ang. papillary RCC, PRCC) (10-15% przypadków), rak chromofobny (ok. 5% przypadków) oraz onkocytoma (ok. 5% przypadków).

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

Nowotwór złośliwy nerki (głównie rak nerkowokomórkowy, tzw. RCC, nieobejmujący raka miedniczki nerkowej) stanowi ok. 2-3% wszystkich nowotworów złośliwych. W 2019 roku w Polsce RCC stanowił siódmy co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a dziewiąty u kobiet, ponadto stanowił dziewiątą przyczynę zgonów spośród nowotworów u mężczyzn, a 13 u kobiet.

Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia. W 2018 roku zapadalność na raka nerki w Polsce wyniosła 5 229 przypadki, tj. zarejestrowano 3 157 nowych zachorowań u mężczyzn i 2 072 wśród kobiet. W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka nerkowokomórkowego wyniosła łącznie 5 214 (3 214 nowych przypadków wśród mężczyzn oraz 2 000 wśród kobiet).

Śmiertelność z powodu nowotworu nerki w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 2 579 przypadków, tj. 1 602 wśród mężczyzn i 977 zgonów u kobiet. W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku liczba zgonów spowodowana RCC wyniosła łącznie 2 451 przypadków (1 504 zgony wśród mężczyzn oraz 947 zgonów wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł kolejno 4,2/100 000 wśród mężczyzn oraz 1,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet. Z kolei standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł kolejno 10,5/100 000 wśród mężczyzn oraz 4,5/100 000 mieszkańców wśród kobiet.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki: anatomiczne, histologiczne, kliniczne oraz molekularne.

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*), która uwzględnia 5 czynników złego rokowania (ocena w skali Karnofsky'ego górnej granicy normy; skorygowane stężenie wapnia w surowicy >10 mg/dl). W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥3 czynników) rokowania.

Skala IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) jest modyfikacją skali MSKCC, została zwalidowana w następujących warunkach: pacjenci z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, pacjenci poddawani terapii celowanej i immunoterapii inhibitorami punktu kontrolnego, w różnych warunkach: pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych, pacjenci otrzymujący standardowe leczenie zarówno w ośrodkach środowiskowych, jak i akademickich, w wielu krajach. Skala obejmuje ocenę 6 parametrów: stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego, stężenie hemoglobiny, czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów, skorygowane stężenia wapnia, liczbę płytek krwi oraz liczbę neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup

rokowniczych: korzystnego z medianą przeżycia 43,2 miesiąca (0 pkt), pośredniego z medianą przeżycia 22,5 miesiąca (1-2 pkt) oraz niekorzystnego rokowania z medianą przeżycia 7,8 miesiąca (3-6 pkt).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*).

Wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.



Opis wnioskowanego świadczenia

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 zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z:

- rakiem nerkowokomórkowym (ang. renal cell carcinoma, RCC);
 - w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
 - w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem;
 - w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów;
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP);
- czerniakiem;
- w leczeniu uzupełniającym czerniaka;
- klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL);
- płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN);
- rakiem urotelialnym;
- płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym dotyczącym leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na raka nerki po niepowodzeniu terapii w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania RCT oceniające skuteczność niwolumabu (NIV) w porównaniu z ewerolimusem (EVE) oraz ewerolimusu (EVE) w porównaniu z BSC.

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie danych z badań klinicznych:

- CheckMate 025 (NIV vs EVE) (publikacje główne: Motzer 2020, Escudier 2017 oraz Motzer 2015) - otwarte, randomizowane, badanie III fazy u pacjentów z RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego. Liczba pacjentów: 410 w grupie NIV, 411 w grupie EVE.
- RECORD-1 (EVE v BSC) (publikacje główne: Motzer 2010 oraz Motzer 2008) - randomizowane, równoległe międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie. Liczba pacjentów: 277 w grupie EVE, 139 w grupie BSC.

Do analizy włączono również badania typu *real-world*:

- Verhaart 2021 - retrospektywne badanie obserwacyjne (holenderski rejestr pacjentów z zaawansowanym RCC leczeni niwolumabem). Mediana okresu obserwacji – 12,2 mies. Liczba pacjentów: 264 (39% pacjentów z przerzutowym RCC otrzymywało NIV w trzeciej lub kolejnej linii leczenia).
- Giorgi 2018 - badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. Mediana okresu obserwacji: 11,9 miesięcy (zakres: 1-24,7 miesiąca). Liczba pacjentów: 389 (79% pacjentów z przerzutowym RCC otrzymywało NIV w trzeciej lub kolejnej linii leczenia).

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniu CheckMate 025 ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na wysokie w domenach „Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego” oraz „Zaślepienie oceny wyników”. Badanie RECORD-1 zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich obszarach. Według Agencji badanie RECORD-1 cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego w domenie „ukrycie kodu alokacji”, ze względu na brak przedstawienia informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji.

Badania zostały również ocenione przez Agencję w s skali Jadad. Badanie ChcekMate 025 zostało ocenione na 3 punkty. Ocenę wiarygodności obniżono ze względu na brak zaślepienia. Wiarygodność metodologiczna badania RECORD-1 została oceniona na 4/5 pkt. Punkty odjęto za brak informacji w publikacji źródłowej na temat utajenia randomizacji.

Badanie Giorgi 2018 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Nie przedstawiono oceny wiarygodności badania jednoramiennego Verhaart 2021. W Agencji dokonano oceny jakości tego badania na 4/8 punktów w skali NICE.

Skuteczność

Porównanie pośrednie NIV vs BSC

Prezentowane poniżej wyniki odnoszą się do dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu leczenia 23,6 mies. dla NIV vs 2,0 mies. dla BSC, a minimalny okres obserwacji odpowiednio 64 mies. vs brak danych).

Różnice istotne statystycznie na korzyść NIV w porównaniu z BSC wykazano w ocenie:

- Przeżycia całkowitego (OS)
Bez uwzględnienia korekty cross-over z badania dla EVE vs BSC (RECORD-1)
HR (NIV vs EVE) = 0,73 [0,62; 0,85] vs HR (BSC vs EVE) = 1,15 [0,87; 1,54]
HR (NIV vs BSC) = 0,63 [0,46; 0,88]
- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)
HR (NIV vs EVE) = 0,84 [0,72; 0,99] vs HR (BSC vs EVE) = 3,13 [2,44; 4,00]
HR (NIV vs BSC) = 0,27 [0,20; 0,36]
- Ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR)
RR (NIV vs EVE) = 5,54 [3,37; 9,12] vs RR (BSC vs EVE) = 0,18 [0,01; 3,24]
RR (NIV vs BSC) = 30,78 [1,64; 578,08]
- Częściowej odpowiedzi na leczenie (PR)
RR (NIV vs EVE) = 6,01 [3,54; 10,21] vs RR (BSC vs EVE) = 0,18 [0,01; 3,24]
RR (NIV vs BSC) = 33,39 [1,77; 630,63]
- Zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby
RR (NIV vs EVE) = 1,34 [1,09; 1,66] vs RR (BSC vs EVE) = 2,59 [1,96; 3,42]
RR (NIV vs BSC) = 0,52 [0,36; 0,73]

Nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie, wobec czego wyniki dla wskaźnika odpowiedzi na leczenie są równe statystykom podawanym dla częściowej odpowiedzi na leczenie.

Nie jest możliwe porównanie pośrednie jakości życia pacjentów NIV vs BSC z uwagi na różny sposób przedstawienia wyników.

W badaniu CheckMate 025 wykazano istotą statystycznie poprawę jakości życia (NIV vs EVE), wyrażoną jako średnią zmianę wyników kwestionariusza FKS DRS względem wartości początkowej.

Z kolei w badaniu RECORD-1 jakość życia pacjentów w obu grupach (EVE oraz BSC) oceniana wg kwestionariusza FKS DRS pogarszała się w czasie. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami EVE oraz BSC odnośnie czasu do pogorszenia jakości życia.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej, typu real-world

(Giorgi 2018)

W populacji całkowitej mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,4 miesiąca. W momencie przeprowadzenia analizy, mediana przeżycia całkowitego pacjentów nie została osiągnięta, natomiast estymowany odsetek pacjentów z 12 miesięcznym OS wynosił 63%. Ogólną odpowiedź na leczenie NIV uzyskało 23% pacjentów. Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w subpopulacji pacjentów leczonych NIV w ≥ 3 linii wynosił 20% i był zbliżony do wyniku dla populacji ogólnej.

Wszystkie wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

(Verhaart 2021)

W badaniu mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących NIV po uprzednim niepowodzeniu II linii leczenia systemowego.

Mediana przeżycia całkowitego u tych pacjentów nie została osiągnięta, a dla populacji łącznej badania wyniosła 18,7 miesiąca. Estymowany odsetek pacjentów z populacji łącznej z 12 miesięcznym OS wyniósł 62%.*Bezpieczeństwo*

Porównanie pośrednie NIV vs BSC

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem była porównywalna: NIV 98% vs BSC 93%.

Nie uzyskano wyników istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii.

Należy mieć na uwadze znacznie krótszy okres leczenia BSC w badaniu RECORD-1. W badaniu CheckMate 025 mediana okresu leczenia NIV podczas 1. analizy pośredniej wynosiła 5,5 mies., zaś w badaniu RECORD-1 mediana okresu leczenia podczas analizy wynosiła 1,9 mies.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, świąd i nudności;
- u pacjentów leczonych BSC: anemia, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, astenia i nudności;

Z kolei do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych bez względu na związek z leczeniem należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, mokry kaszel, nudności i wysypka;
- u pacjentów leczonych BSC: zmęczenie, astenia i nudności.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej, typu real-world

(Giorgi 2018)

U 32% pacjentów odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanim związanym z leczeniem było zmęczenie.

Odsetek pacjentów zaprzestających terapii z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego wyniósł 6%. U żadnego pacjenta nie raportowano zgonu spowodowanego wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego, działania niepożądane, które występują bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie górnych dróg oddechowych; zmniejszenie łaknienia; ból głowy; duszność, kaszel; biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie; wysypka, świąd; bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów; uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk; limfocytopenia, hiperglikemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, neutropenia, małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglikemia, hiperkalcemia.

Na stronach agencji URPL oraz EMA odnaleziono po 6 komunikatów z 2017, 2019, 2020 oraz 2021 roku o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Zgodnie z odnalezionymi komunikatami, ChPL oraz ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Opdivo uaktualniono o informacje o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepionego narządu łitego oraz wystąpienia pemfigoidu, wysypki skórnej z pęcherzami, niedoczynności przytarczyc, limfohistiocytozy hemofagocytarnej lub zapalenia pęcherza o podłożu immunologicznym.

Na stronie FDA znajdowało się 6 dokumentów, które odnosiły się do bezpieczeństwa stosowania niwolumabu. W 2017 roku zamieszczono informację o identyfikacji potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem leku Opdivo po wprowadzeniu do obrotu, obejmujących ryzyko ciężkiej utraty wzroku, rozwarstwienia siatkówki oraz zespołu rozpadu guza. W tym samym roku opublikowano

dwa komunikaty w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), dotyczące potencjalnego toksycznego działania niwolumabu na oczy, prowadzące do utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki oraz ryzyka powikłań po przeszczepieniu komórek macierzystych. W 2019 roku opublikowano komunikat FAERS dotyczący potencjalnego odrzucenia przeszczepu narządu litego po zastosowaniu niwolumabu. Z kolei w 2021 roku opublikowano dwa komunikaty FAERS dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia twardziny oraz martwiczego zapalenia powięzi w związku ze stosowaniem niwolumabu.

Na stronie MHRA wnioskodawca odnalazł 3 komunikaty z 2017, 2019 oraz 2021 roku o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepu narządu u pacjentów leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem, zwiększonym ryzyku zakażenia przewodu pokarmowego lub reaktywacji wirusem cytomegalii u pacjentów leczonych niwolumabem (u pacjentów z objawami zapalenia jelita grubego konieczne wykonanie badań w kierunku wirusa cytomegalii) oraz o zwiększonym ryzyku poważnych skórnych zdarzeń niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions) obejmujących zespół Stevensa Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka u pacjentów leczonych lekami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ odpornościowy, w tym niwolumabem.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących NIV z BSC. Przeprowadzono więc porównanie pośrednie NIV z BSC (metodą Büchera) przez wspólną grupę referencyjną przyjmującą ewerolimus (EVE).
- Nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości (przebiegów systematycznych z metaanalizą, jak i jej niezawierające) odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej we wnioskowanej populacji docelowej. Wnioskowanie zostało oparte na wynikach ogólnej populacji z badań. Występuje rozbieżność pomiędzy kryteriami włączenia dla pacjentów (w odniesieniu do liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych) oraz ich charakterystyki wejściowej w badaniu CheckMate 025, a kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Należy mieć na uwadze, że pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii antyangiogennych (III linia leczenia, populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili mniejszość (28%) populacji badanej.
- Badania CheckMate 025 oraz RECORD-1 cechują się heterogenicznością w zakresie metodyki. Badanie CheckMate 025 było badaniem otwartym w układzie 1:1, podczas gdy badanie RECORD-1 zaprojektowano jako podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie 2:1.
- W związku z brakiem zastosowania podwójnego zaślepienia w badaniu CheckMate 025 istnieje wysokie ryzyko wystąpienia błędów systematycznego w domenach: zaślepienie pacjentów i personelu medycznego oraz zaślepienie oceny wyników.
- Krótki okres obserwacji (analiza końcowa dla mediany okresu leczenia 23,6 mies. dla NIV w badaniu CheckMate 025 vs 2,0 mies. dla BSC w badaniu RECORD-1).
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania terapii niwolumabem (NIV, produkt leczniczy Opdivo) w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji dorosłych pacjentów zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (25 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, monitorowania terapii, leczenia podtrzymującego stosowanego przed i po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz związane z opieką paliatywną.

Stosowanie niwolumabu (NIV) porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).



Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem oraz ograniczonego dostępu do danych dotyczących długookresowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla porównywanych interwencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (perspektywa wspólna) w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2022-2023). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na

Ograniczenia

Do ograniczeń analizy można zaliczyć w szczególności niepewność oszacowania populacji docelowej.

W związku z powyższym wyniki oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2021)
- Polskiego Towarzystwa Urologicznego PTU 2019
- European Association of Urology (EAU 2021)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)
- Alberta Health Services (AHS 2021)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2019 (aktualizacja 2020 I 2021))
- Spanish Society of Medical Oncology (Sociedad Española de Oncología Médica) (SEOM 2019)

Rekomendacje zalecają wykorzystanie niwolumabu w II lub III linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w zależności od terapii zastosowanych wcześniej.

Polskie wytyczne PTOK w III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki zalecają niwolumab w leczeniu uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych.

Polskie wytyczne PTU wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki.

Najnowsze wytyczne EAU 2021 zalecają chorym z jasnokomórkowym rakiem nerki opornym na terapię anty-VEGF będących po wcześniejszej jednej lub dwóch liniach terapii, nieleczonych wcześniej lekiem należącym do przeciwciał monoklonalnych blokujących sygnały pochodzące z punktów kontrolnych układu odpornościowego, zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu.

Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii. Po niepowodzeniu I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. Z tego względu, jako preferowaną terapię w leczeniu jasnokomórkowego raka nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby zaleca się niwolumab. Obok niwolumabu wymienia się kabozatynib lub terapię skojarzoną ipilimumab z niwolumabem.

Zgodnie z wytycznymi AHS, pacjentom z korzystną oceną ryzyka choroby według IMDC, zaleca stosowanie niwolumabu w ramach III linii leczenia, po wcześniejszym stosowaniu aksytynibu lub kabozantynibu w ramach II linii leczenia oraz sunitynibu lub pazopanibu w I linii.

W dokumencie europejskiego towarzystwa ESMO przedstawiono 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozatynibu, jeśli są one dostępne, jako terapia standardowa. Wśród opcjonalnych technologii możliwych do zastosowania w tej ścieżce terapeutycznej znalazł się ewerolimus.

Zalecanymi przez hiszpańskie wytyczne SEOM opcjami są niwolumab lub kabozantynib, u pacjentów z zaawansowanym RCC, wcześniej leczonych jednym lub dwoma antyangiogennymi inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, leczenie zaawansowanego raka nerki w trzeciej linii, powinno być rozważane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną wydolnością narządową, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia systemowego. U pacjentów leczonych wcześniej w ramach I i II linii preparatami z grupy anty-VEGF, zalecaną terapią stosowaną w trzeciej linii jest niwolumab.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (Scottish Medicines Consortium - SMC 2017, National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2016 oraz Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG 2016) i jedną rekomendację pozytywną warunkową (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2016) dla finansowania niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anty-VEGF. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie przewagi niwolumabu

nad ewerolimusem i akceptowalną toksyczość. W rekomendacji pozytywnej warunkowej wskazano na konieczność poprawy opłacalności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Opdivo jest finansowany [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych). W większości krajów finansowanie Opdivo jest ograniczone do szczegółowo wymienionych wskazań. Lek jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. W żadnym innym kraju produkt leczniczy Opdivo nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.12.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3509.2021.15.KKL, PLR.4500.3508.2021.17.KKL) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 14/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia.
2. Raport nr : OT.4231.61.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27.01.2022 r.