



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zwraca uwagę na potrzebę

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak nerki, czyli nerkowokomórkowy (RCC), jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy. W 2019 roku liczba nowozdiagnozowanych przypadków RCC wyniosła 5 214 (3 214 wśród mężczyzn oraz 2 000 wśród kobiet) – stanowił on siódmy co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a dziewiąty u kobiet.

Lek Opdivo jest zarejestrowany m.in. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Zgodnie z aktualnym obwieszeniem refundacyjnym monoterapia niwolumabem jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10 w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po uprzednim niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) jako jedyne leczenie lub jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną. Obecna ocena dotyczy stosowania tego leku w III linii leczenia dorosłych



pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym

Możliwe ścieżki leczenia w przypadku objęcia refundacją niwolumabu w populacji docelowej obejmują zastosowanie sunitynibu w lub pazopanibu w ramach I linii oraz aksytynibu lub kabozantynibu w ramach II linii.

Terapia niwolumabem w ramach III linii leczenia raka nerki była w 2019 r. przedmiotem oceny Agencji w odniesieniu do ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniach: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu, III lub kolejna linia terapii; rak nerki w ramach III linii leczenia. W obu przypadkach Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniowali zasadność finansowania leku Opdivo. Obecnie jednak lek ten nie może być finansowany w trybie RDTL w ocenianym wskazaniu.

Przyjęto, że komparatorem dla niwolumabu jest najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących niwolumab z BSC. Badanie RCT CheckMate 025 porównuje niwolumab z ewerolimusem, odnaleziono także badanie RECORD-1 porównujące ewerolimus z BSC. W związku z tym przeprowadzono porównanie pośrednie niwolumabu z BSC metodą Büchera.

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 025 stosowanie niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]) oraz poprawiło jakość życia pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami raportowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. Niwolumab charakteryzował się korzystniejszym od ewerolimusu profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią oraz niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem.

Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia wynikające z tego, że badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana. Pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii antyangiogennych stanowili bowiem mniejszość (28%) populacji badanej, natomiast pozostała część populacji była po I linii leczenia.

W ramach porównania pośredniego NIV vs. BSC OS dla dłuższego okresu obserwacji w wariacie z uwzględnieniem cross-over wynosił: HR = 0,44 [95%CI: 0,16; 1,21], a dla wariantu bez uwzględnienia cross-over: HR = 0,63 [95%CI: 0,46; 0,88]. W drugim przypadku wynik był istotny statystycznie na korzyść NIV. PFS

dla dłuższego okresu obserwacji z badania CheckMate 025 wyniósł HR = 0,27 [95%CI: 0,20; 0,36] i był to wynik istotny statystycznie na korzyść NIV. Wynik porównania pośredniego dla PR wyniósł RR = 33,39 [95%CI: 1,77; 630,63]. Stosowanie NIV w porównaniu z BSC przyczyniło się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,52 [95%CI: 0,6; 0,73]). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, leczenie zaawansowanego raka nerki w trzeciej linii może być stosowane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną wydolnością narządową, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia systemowego. Rekomendacje zalecają wykorzystanie niwolumabu w II lub III linii leczenia w zależności od terapii stosowanych wcześniej. Np. polskie wytyczne PTOK 20221 w III linii zalecają niwolumab w leczeniu uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych. Wytyczne EAU 2021 zalecają chorym z jasnokomórkowym rakiem nerki opornym na terapię antyVEGF 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 2021 nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. 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 tego wymienia się kabozantynib lub terapię skojarzoną ipilimumab + niwolumab. Zgodnie z wytycznymi AHS 2021, 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 wytycznych ESMO 2019 (z aktualizacjami 2020 i 2021) przedstawiono 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu, jeśli są dostępne.

Problem ekonomiczny



Główne argumenty decyzji

- Obecny program lekowy nie zawiera możliwości leczenia w ramach trzeciej linii.

- *Rekomendacje polskie i zagraniczne zalecają stosowanie niwolumabu u pacjentów leczonych wcześniej w ramach I i II linii preparatami z grupy anty-VEGF.*
- *Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję popierają stosowanie ocenianego leku we wnioskowanym wskazaniu.*
- *W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (SMC 2017, NICE 2016 oraz IQWiG 2016) i jedną pozytywną warunkową (CADTH 2016).*
- *Ograniczeniem analizy jest oparcie wnioskowania o jedno badanie RCT bez zaślepienia oraz rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania. Przyjęcie danych z populacji łącznej niesie ryzyko błędnego wnioskowania, ponieważ może przeszacowywać efekt zdrowotny wnioskowanej technologii.*
- *Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio niwolumab z BSC, a wnioskowanie w oparciu o porównanie pośrednie niesie ograniczenia wynikające m.in. z heterogeniczności dostępnych badań.*
- *Oceniany lek jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu jedynie w 3 państwach UE i EFTA.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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”. Data ukończenia: 27.01.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. 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 Polska Sp. z o.o.