



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 67/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku
w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
w skojarzeniu z kabozantynibem

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiole. 10 ml, GTIN: 05909991220518,*
- *Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, GTIN: 05909991220501;*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w skojarzeniu z kabozantynibem, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że koszt terapii skojarzonej nie powinien przewyższać kosztu terapii kabozantynibem.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

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. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach

prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Terapia kabozatynibem w skojarzeniu niwolumabem nie była dotychczas przedmiotem oceny w Agencji w ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref. Niemniej jednak, lek kabozantynib w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- w 2021 roku w ramach III linii terapii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłotka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii (nr BIP 299/2020), (pozytywna rekomendacja Rady dla: III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłotka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii)
- w 2019 roku w ramach I linii leczenia u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do immunoterapii (nr BIP 172/2019),
- w 2017 roku w II linii leczenia (nr BIP 51/2017).

Ponadto monoterapia karbozantynibem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.):

- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia,
- zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9),
- rak nerki (ICD-10: C64) III linia leczenia (20 mg, 40 mg, 60 mg),
- rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia.

Warto zauważyć, iż obecnie kabozantynib (Cabometyx) jest refundowany w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki”:

- I linia leczenia — pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC;
- II linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4)

stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;

- III linia leczenia — udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz niwolumabem w 2. linii leczenia oraz brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem.

Natomiast lek niwolumab w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- w 2022 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia (nr BIP 178/2021); (decyzja pozytywna Rady dla: w zakresie III linii leczenia);
- w 2019 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie I linii leczenia (nr BIP 216/2019);
- w 2016 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” w zakresie II linii leczenia (nr BIP 186/2016).

Ponadto terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.):

- rak brodawkowaty nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 293/2020);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące (nr BIP 288/2020);
- nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 283/2020);
- rak nerki (ICD10: C64) w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia (nr BIP 221/2020);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem (nr BIP 188/2020);
- sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) (nr BIP: 87/2020);
- rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (nr BIP 251/2019);

- rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (nr BIP 142/2019);
- rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia (nr BIP 135/2019).

Warto zauważyć, iż niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ) we wnioskowanym wskazaniu w programach lekowych raka nerki (program lekowy B.10):

- w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstąpieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia);
- w monoterapii u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 2. linia leczenia);
- w monoterapii po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 3. linia leczenia).

Dowody naukowe

Informacje zawarte w uwzględnionych wytycznych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest rekomendowaną opcją terapeutyczną I linii leczenia raka nerkowokomórkowego.

W polskich wytycznych PTOK z 2022 roku zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu niekorzystnym lek kabozantynib, zarówno w skojarzeniu z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji IA, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania są jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.

Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2023 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu

ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.

W ramach analizy skuteczności KABO + NIWO wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami z wykorzystaniem porównania pośredniego oraz porównania bezpośredniego w 3 subpopulacjach:

- pacjentów pośredniego ryzyka:
 - porównanie bezpośrednie KABO + NIWO vs SUN (badanie CheckMate 9ER)
 - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz COMPARZ)
- pacjentów pośredniego/niekorzystnego ryzyka:
 - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs NIWO + IPI (badania CheckMate 9ER oraz CheckMate 214)
 - porównanie pośrednie KABO + NIWO vs PAZ (badania CheckMate 9ER oraz CABOSUN)
- pacjentów niekorzystnego ryzyka:
 - porównanie pośrednie odwrócone KABO + NIWO vs TEM (badania CheckMate 9ER, TemPa oraz dane z badania COMPARZ w celu wykonania porównania pośredniego odwróconego)

Uwzględnione punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie.

KABO +NIWO vs SUN

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z terapią SUN w przeżyciu wolnym od progresji choroby.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie KABO + NIWO w porównaniu do grupy SUN.

KABO +NIWO vs PAZ

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z PAZ w ramach PFS.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowane w badaniu COMPARZ dotyczyły populacji całkowitej (wszystkie subpopulacje) w związku z tym odstąpiono od porównania tego punktu końcowego.

KABO + NIWO vs NIWO + IPI

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IPI.

W grupie KABO + NIWO odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy leczonej NIWO + IPI.

W porównaniu KABO + NIW vs NIW + IPI w tamach odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla OR.

KABO + NIWO vs KABO

Zarówno dla punktu końcowego PFS jak i OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną KABO + NIWO w porównaniu z grupą pacjentów stosujących KABO.

Odsetek pacjentów uzyskujących stabilizację choroby był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów stosujących monoterapię KABO.

KABO + NIWO vs TEM

W ramach porównania uzyskano istotną statystycznie przewagę terapii KABO + NIWO w porównaniu z TEM w ramach PFS. Dane wykorzystane do uzyskania wyników otrzymano poprzez wykonanie porównania pośredniego odwróconego z wykorzystaniem danych z badania COMPARZ, w związku z tym dane w tym porównaniu odnoszą się do wszystkich grup ryzyka.

Odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących KABO + NIWO w porównaniu do grupy leczonej TEM.

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach wyszukiwania Wnioskodawca odnalazł publikację Geynisman 2022 w której oceniano trendy czasowe w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Raportowane w publikacji dane zostały opracowane na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania CheckMate 9ER.

Wnioski z odnalezionej publikacji wskazują, że terapia lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do terapii lekiem sunitynib.

Ponadto Wnioskodawca przedstawił dane dla leków Cabometyx i Opdivo pochodzące z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz z międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre).

Ponadto Wnioskodawca zidentyfikował badanie efektywności praktycznej Hisler 2023 (w formie abstraktu konferencyjnego) w którym raportowano zdarzenia niepożądane oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród zakwalifikowanych 67 pacjentów. W badaniu wykazano, że kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem jest bezpieczny w stosowaniu w pierwszej linii leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym raku nerkowokomórkowym. Pomimo braku w zgłaszaniu nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, często stosowano zmniejszoną dawkę. Głównym ograniczeniem badania był retrospektywny charakter i krótki czas obserwacji.

Dane te nie stanowią dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa poza informacjami zawartymi w ramach ChPL Cabometyx.

Problem ekonomiczny

Uwzględniając wynik oszacowań przedstawiony w analizach wnioskodawcy dla produktu Cabometyx, zawierający konserwatywne porównanie ze wszystkimi komparatorami w populacji z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Terapia nie jest efektywna kosztowo. Wydatki płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją wzrosną o kilkadziesiąt milionów zł rocznie.

Główne argumenty decyzji

1. Aktualne zalecenia polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.
2. Wyniki badań klinicznych i metaanaliz.
3. Opinie ekspertów.
4. Refundacja terapii w wielu krajach EU.

Uwaga Rady:

Rada Przejrzystości jednocześnie zwraca uwagę, że proponowane połączenie obu leków nie jest jedynym zalecanym przez wytyczne i jest ono równoważne w kontekście klinicznym z kilkoma innymi możliwościami omawianymi np. w wytycznych ESMO 2024. Aktualnie brak bezpośrednich porównań leczenia kabozantynibem i niwolumabem vs kabozantynibem w monoterapii, a w wynikach analiz pośrednich zarówno dla punktu końcowego PFS (progression

free survival) jak i OS (overall survival) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu CheckMate 9ER wykazano tylko istotną różnicę dla PFS w porównaniu z sunitynibem.

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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.23.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)« w skojarzeniu z kabozantynibem; data ukończenia: 04.07.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.