

**Opinia nr 165/2020**  
**z dnia 14 grudnia 2020 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: zaawansowany rak**  
**nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące,**  
**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 zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące rozumiane jako faza monoterapii niwolumabem po fazie leczenia skojarzonego niwolumab+ipilimumab w I linii leczenia (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wg Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL] Opdivo), 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: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące pod ww. warunkiem.

Pod uwagę wzięto, że wnioskowane wskazanie dotyczy raka jasnokomórkowego, w fazie rozsiewu w klatce piersiowej oraz jamie brzusznej z pośrednim rokowaniem wg IMDC i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym tj. leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, a odnalezione wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują na zasadność wyboru terapii skojarzonej niwolumab i ipilimumab w I linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki u pacjentów o pośrednim rokowaniu. W związku z powyższym kontynuowanie tej terapii jest wskazane.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania odnoszące się do skuteczności niwolumabu w jasnokomórkowym raku nerki: badanie fazy III CheckMate 214 (ipilimumab+niwolumab IPI+NIV vs sunitynib SUN) oraz retrospektywne badania Kido 2020, Yip 2018 i Dudani 2019.

W uwzględnionym w analizie klinicznej randomizowanym badaniu CheckMate 214 przy skojarzeniu niwolumab+ipilimumab wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem stwierdzono istotną przewagę w przeżyciu całkowitym (OS) oraz w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu do terapii sunitynibem.

Ponadto, w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi i obowiązującym programem lekowym leczenia raka nerki, 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, fiołka, 10mg/ml, we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące, 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).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu pacjent choruje na nadciśnienie tętnicze oraz wykryto u niego tętniaka rozwidlenia MCA (tętnicy środkowej mózgu) a wcześniejsze leczenie raka obejmowało nefrektomię lewostronną.

### **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 układu narządów moczowo-płciowych 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).

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego — rak brodawkowy i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoza i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego — rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki — rak rdzeniasty

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.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

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%.

Według badania EUROCARE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki zdiagnozowanym w latach 2000-2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie Południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Aktualnie, w Polsce, 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. Posiadane informacje nie są wystarczające, aby jednoznacznie określić, że pacjent mógłby spełniać kryteria włączenia do powyższego programu lekowego. Należy jednak mieć na uwadze, iż pacjent został zakwalifikowany do terapii niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem, którą otrzymał finansując z środków własnych, a aktualnie wnioskuje o kontynuację leczenia z użyciem niwolumabu.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie ze wskazaniem zawartym we wniosku MZ, tj. zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące, leczenie pacjenta należałoby kontynuować niwolumabem, gdyż zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora.

Podsumowując, mając 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 brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **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 - leczenie podtrzymujące rozumiane jako faza monoterapii po fazie leczenia skojarzonego w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim rokowaniu.

#### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania dotyczące leczenia skojarzonego ipilimumabem i niwolumabem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) w ramach I linii:

- W ramach skuteczności klinicznej:
  - CheckMate 214 (Albiges 2020, Motzer 2020) – wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III. Celem badania było porównanie zastosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab (NIW+IPI) z sunitynibem (SUN) w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową. Okres obserwacji: najdłuższy dostępny okres obserwacji to minimum 4 lata (mediana 55 mies., data odcięcia: 23.02.2020). Liczba pacjentów: w gr. NIW+IPI 550 os. (w tym: 425 os. z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz 125 os. z korzystnym rokowaniem); w gr. SUN 546 os. (w tym: 422 os. z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz 124 os. z korzystnym rokowaniem)
- W ramach skuteczności praktycznej:
  - Kido 2020 – wieloośrodkowa retrospektywna analiza z bazy The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) pacjentów z mRCC leczonych w ramach I linii ipilimumabem z niwolumabem, w porównaniu do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKIs). Dane obejmują okres od sierpnia 2015 do marca 2020 roku. Liczba pacjentów: Grupa IPI+NIW (N=52), Grupa TKIs (N=226).
  - Dudani 2019 – retrospektywna analiza danych z bazy IMDC (The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Uwzględniono dane z 38 ośrodków z udziałem 10 007 pacjentów z mRCC (przerzutowy rak nerkowokomórkowy). Dane obejmują okres od 2005 do 31 grudnia 2018 roku. Włączono pacjentów z jasnokomórkowym lub nie-jasnokomórkowym mRCC leczonych pierwszą linią IPI-NIV lub jakąkolwiek kombinacją IOVE (terapia immuno-onkologiczna + inhibitor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego [ang. immuno-oncology vascular endothelial growth factor VEGF]). Zezwolono również na udział pacjentów leczonych w ramach badania klinicznego. Interwencje: Grupa A: IOVE, Grupa B:

Ipilimumab+Niwolumab. W publikacji nie podano informacji nt. dawkowania. Liczba pacjentów: Grupa A: N=113, Grupa B: N=75.

- o Yip 2018 – retrospektywna analiza danych z bazy IMDC (The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Uwzględniono dane z 38 ośrodków z udziałem 9 136 pacjentów. Dane obejmują okres od 2005 do 1 kwietnia 2018 roku. Włączono pacjentów z jasnokomórkowym lub nie-jasnokomórkowym mRCC leczonych inhibitorami punktów kontrolnych Interwencje: Grupa A: Ipilimumab+Niwolumab, Grupa B: PD-L1+VEGF. W publikacji nie podano informacji nt. dawkowania. Liczba pacjentów: Grupa A: N=49, Grupa B: N=72.

### *Skuteczność kliniczna*

#### **CheckMate 214**

Analiza skuteczności została przeprowadzona wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, populacji ITT (jakiegokolwiek rokowanie, ang. *intent-to-treat*) oraz wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem. Ze względu na to, że pacjent, którego dotyczy wniosek ma rokowanie pośrednie, zaprezentowano wyniki dla grupy z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym.

Spośród pacjentów w grupie NIW+IPI (niwolumab+ipilimumab) mediana otrzymanych dawek wyniosła 14 (zakres: 1-128) dla niwolumabu i 4 dawki (zakres: 1-4) dla ipilimumabu. Mediana czasu trwania terapii u wszystkich leczonych wyniosła 7,9 miesiąca (zakres: 2,1-21,8) w grupie NIW+IPI oraz 7,8 (zakres: 3,5-19,6) miesiąca w grupie SUN.

#### Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*)

Odnotowano większą korzyść stosowania NIW+IPI nad SUN (HR=0,74 [95%CI: 0,62; 0,88], mediany PFS wyniosły odpowiednio 11,2 miesiąca oraz 8,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 4-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 32,7% w grupie NIW+SUN oraz 12,3% w grupie SUN.

#### Całkowite przeżycie (OS – ang. *overall survival*)

Odnotowano przewagę NIW+IPI nad SUN (HR=0,65 [95%CI: 0,54; 0,78]). Mediany OS wyniosły odpowiednio 48,1 miesiąca oraz 26,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 50% w grupie NIW+IPI oraz 35,8% w grupie SUN.

#### Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. *objective response ratio*)

Obiektywna odpowiedź na leczenie wyniosła 41,9% (95%CI: 37; 47) w grupie NIW+IPI w porównaniu do 26,8% (95%CI: 23; 31) w grupie SUN.

Całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (10,4% oraz 1,4%).

W grupie NIW+IPI u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=178), trwa ona nadal:

- u 17 z 44 pacjentów (38,6%) - całkowita odpowiedź (CR)
- u 24 ze 134 pacjentów (17,9%) - częściowa odpowiedź (PR)

W grupie NIW+IPI nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi a w grupie SUN wyniosła ona 19,7 miesiąca.

#### Jakość życia

Analizę przeprowadzono przy pomocy kwestionariusza FKS-19 (ang. Functional Assessment Symptom Index-19) i odnotowano przewagę NIW+IPI nad SUN w zakresie korzyści związanych z jakością życia u osób z rakiem nerki.

NIW+IPI zmniejsza ryzyko pogorszenia jakości życia w porównaniu do SUN wśród pacjentów z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (HR=0,64 [95%CI: 0,54; 0,77]). Zaobserwowano również mniejsze ryzyko w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN w zakresie domen takich jak: objawy związane z chorobą, objawy fizyczne związane z chorobą, skutki uboczne związane z leczeniem oraz dobrostan czynnościowy.

### *Skuteczność praktyczna*

#### **Yip 2018**

Skojarzenie niwolumab + ipilimumab w pierwszej linii leczenia zastosowano u 28% (49 z 172 pacjentów), skojarzenie inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF u 42% (72 ze 172 pacjentów) a inhibitor PD-L1 u 30% (51 172 pacjentów).

#### Obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR:

- niwolumab + ipilimumab - 31% (14 z 45 pacjentów),
- inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF - 39% (20 z 51 pacjentów),
- inhibitor PD-L1 - 40% (12 z 30 pacjentów).

#### Całkowita odpowiedź (CR – ang. *complete response*):

- niwolumab + ipilimumab - 2% (1 z 45 pacjentów),
- inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF - 4% (2 z 51 pacjentów),
- inhibitor PD-L1 - 7% (2 z 30 pacjentów).

#### Częściowa odpowiedź (PR – ang. *partial response*):

- niwolumab + ipilimumab - 29% (13 z 45 pacjentów),
- inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF - 35% (18 z 51 pacjentów),
- inhibitor PD-L1 - 33% (10 z 30 pacjentów).

#### Czas leczenia:

- niwolumab + ipilimumab - 8,3 miesiąca [95%CI: 3,7; 15,1 mies.],
- inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF - 14,7 miesiąca [95%CI: 8,4; 16,1 mies.],
- inhibitor PD-L1 - 8,3 mies. [95%CI: 5,5; 11,8 mies.].

#### Hazard względny dla zgonu (HR - ang. *hazard ratio*):

- niwolumab + ipilimumab w porównaniu do inhibitora PD-L1 wyniósł 1,11 (95%CI: 0,32; 3,93; p=0,87)
- inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF w porównaniu do inhibitora PD-L1 wyniósł 0,98 (95%CI: 0,24; 3,93; p=0,97),

#### **Dudani 2019**

W czasie analizy 99 pacjentów przerwało pierwszą linię leczenia, 64 pacjentów rozpoczęło terapię drugiego rzutu, natomiast 40 pacjentów zmarło.

Mediana czasu obserwacji dla pacjentów nadal żyjących wynosiła 11,7 miesiąca.

Współczynnik odpowiedzi (RR) wśród 154 możliwych do oceny pacjentów (82%) wyniósł dla grupy:

- ipilimumab + niwolumab 40%,
- IOVE 33%,
- różnica między grupami 7%, [95%CI: 8; 22%], p = 0,4).

#### Całkowita odpowiedź (CR):

- niwolumab + ipilimumab - 5% (3 z 63 pacjentów),

- IOVE - 2% (2 z 91 pacjentów)

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF - ang. *time to treatment failure*):

- ipilimumab + niwolumab 10,2 miesiąca,
- IOVE 14,3 miesiąca.

Czas do kolejnego leczenia (TNT - ang. *time to next treatment*):

- ipilimumab + niwolumab 17,9 miesiąca,
- IOVE 19,7 miesiąca.

Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach.

Ograniczając analizę do pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, nie odnotowano istotnej różnicy we współczynniku odpowiedzi (RR) pomiędzy grupami IOVE i IPI+NIW (37% vs 35%,  $p=0,16$ ).

Porównując IOVE i IPI+NIW, TTF wyniósł 14,7miesiąca oraz 8,5 miesiąca a TNT 15,4 miesiąca w porównaniu do 17,2 miesiąca.

Całkowite przeżycie OS nie zostało osiągnięte w obu grupach.

### **Kido 2020**

Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 16 miesięcy. Nie było różnicy w rozłożeniu grup ryzyka pośredniego i niekorzystnego między grupami NIW+IPI a TKIs (inhibitory kinazy tyrozynowej) (48% vs. 42%,  $p = 0,394$ ). W grupie NIW+IPI 36 (69%) pacjentów ukończyło 4 cykle leczenia ipilimumabem.

ORR był wyższy w grupie NIW+IPI niż w grupie TKIs (38,5% vs 22,9%,  $p=0,018$ ), w tym CR wyniósł odpowiednio 3,9% oraz 0,9%.

Nie było różnicy między grupami pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (FPS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Jednoroczny PFS osiągnęło 60% pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 41% pacjentów w grupie TKIs ( $p=0,266$ ). Mediana PFS wyniosła 17 miesięcy w porównaniu do 8,5 miesięcy w grupie TKIs (HR = 0,68, 95% CI 0,45–1,01;  $p=0,091$ ).

Mediana OS nie została osiągnięta w grupie NIW+IPI a w grupie TKIs wyniosła 24 miesięcy. (HR = 0,74, 95% CI 0,45–1,20,  $p=0,266$ ). Jednoroczny OS osiągnęło 77% pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 67% w grupie TKIs.

Analizy skorygowane o IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*) wykazały, że PFS (HR=0,60,  $p=0,039$ ) i OS (HR=0,51,  $p=0,037$ ) były dłuższe w grupie NIW-IPW niż w grupie TKIs.

W populacji o rokowaniu pośrednim IMDC współczynnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) był wyższy w grupie NIW-IPI niż w grupie TKIs (52% vs 25%;  $p=0,010$ ). Nieskorygowane PFS i OS nie różniły się istotnie między grupami.

### ***Bezpieczeństwo***

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowy ogółem.

### **CheckMate 214**

W badaniu 547 osób z grupy NIW+IPI oraz 535 osób z grupy SUN otrzymało leczenie i zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości wystąpiły u 514 z 547 os. w grupie NIW+IPI (94,0%) oraz u 521 z 535 osób w grupie SUN (97,4%). W grupie NIW+IPI odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, 3-4 stopnia ciężkości w porównaniu do grupy SUN – 47,9% vs 64,1%.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 124 osób (22,7%) w grupie NIW+IPI oraz u 70 pacjentów (13,1%) w grupie SUN.

Nie odnotowano nowych przypadków zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, od momentu pierwszej analizy danych, tzn.: 8 osób (1,5%) w grupie NIW+IPI w porównaniu do 4 pacjentów (0,7%) w grupie SUN.

### **Kido 2020**

Między grupami NIW+IPI i TKIs nie było znaczącej różnicy w zakresie występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AE) (71% vs 81%,  $p=0,131$ ) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (przynajmniej 3 stopnia, 37% vs 50%,  $p=0,091$ ). Jednakże liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE była wyższa w grupie NIW+IPI niż w grupie TKIs, 69% vs 17%,  $p<0,001$ .

Liczba pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAEs), oraz ciężkie irAEs (przynajmniej 3 stopnia) wyniosła odpowiednio 36 (69%) i 19 (37%) w grupie NIW+IPI. Spośród ciężkich irAE zaobserwowano dwa (3,9%) przypadki stopnia V, którymi były niewydolność wątroby i stwardnienie zanikowe boczne. Najczęstszymi ciężkimi irAE były niedoczynność przysadki ( $n=6$ ) oraz śródmiąższowe zapalenie płuc ( $n=4$ ).

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo w monoterapii należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Dane zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w leczeniu różnych typów nowotworów ( $n = 2578$ ), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu RCC ( $n = 547$ ), z minimalnym okresem obserwacji 17,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (48%), wysypka (34%), świąd (28%), biegunka (27%), nudności (20%), niedoczynność tarczycy (16%), bóle mięśniowo-szkieletowe (15%), bóle stawów (14%), zmniejszenie łaknienia (14%), gorączka (14%), wymioty (11%), nadczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w badaniu CA209214, u 169/547 (31%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 382 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 144 (38%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA) odnaleziono następujący komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii: „W dniu 15 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) - zmiana dotyczy jednoczesnego stosowania obu leków w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki)”.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, 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:

- Badanie CheckMate 214 jest badaniem rejestracyjnym, jednak interwencja (sunitynib), z którą porównywana jest oceniana technologia (niwolumab+ipilimumab) nie stanowi komparatora przyjętego w niniejszej analizie;
- W badaniu CheckMate 214 pacjenci z grupy NIW+IPI przyjmowali NIW+IPI w 4 dawkach co 3 tygodnie a następnie w fazie podtrzymującej otrzymywali sam niwolumab co 2 tygodnie, natomiast oceniany wniosek dotyczy etapu monoterapii niwolumabem;
- Badania Dudani 2019, Yip 2018 oraz Kido 2020 mają retrospektywny charakter, ponadto należy zwrócić uwagę na małą liczebność próby i ograniczony czas trwania obserwacji;
- W badaniu Yip 2018 zidentyfikowano potencjalny błąd selekcji i w celu ograniczenia tego błędu zastosowano konsekwentny dobór pacjentów;
- W dwóch badaniach nie przedstawiono oceny profilu bezpieczeństwa (Dudani 2019, Yip 2018);
- Włączone do przeglądów badania były badaniami z różnych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT z 2016 r. (badanie randomizowane, badania retrospektywne);
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze, iż w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej, nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (120 749,40 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).

Ponadto podany we wniosku schemat dawkowania (3 mg na kg masy ciała raz na 2 tygodnie) różni się od tego opisanego w ChPL (w drugiej fazie leczenia monoterapii niwolumab podaje się w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie), jednakże jest zgodny z opisanym w badaniu rejestracyjnym CheckMate 214.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u ██████████ pacjentów w fazie podtrzymania przez 3 miesiące wyniesie w przybliżeniu ██████████ do ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania:

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

Zgodnie z zaleceniami EAU 2020 w zaawansowanym przerzutowym jasnokomórkowym raku nerki o pośrednim rokowaniu można zastosować pembrolizumab+aksyty nib lub ipilimumab+niwolumab a w przypadku niemożności podania inhibitorów punktów kontrolnych sunitynib, pazopanib lub kabozantynib. Również w wytycznych europejskich (ESMO 2020) u pacjentów z pośrednim rokowaniem preferuje się terapie niwolumab + ipilimumab oraz pembrolizumab + aksyty nib. Ponadto leczenie skojarzone ipilimumab + niwolumab powinno być rozważane w I linii u pacjentów z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym wg IMDC.

Wytyczne NCCN 2021 w I linii leczenia w jasnokomórkowym raku nerki o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu rekomendują stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu niwolumabem, aksyty nibu z pembrolizumabem oraz kabozantynibu.

Najnowsze wytyczne PTOK 2020 rekomendują zastosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania, gdyż znamienne poprawia się rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem.

Wytyczne PTU 2019 nie zalecają konkretnych schematów terapeutycznych w podziale na linie leczenia, jedynie wymieniają substancje wykorzystywane w leczeniu (wśród immunoterapii wymieniane są między innymi ipilimumab i niwolumab).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3487.2020.1.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Opdivo(niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) –leczenie podtrzymujące w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 nr334/2020 z dnia 14grudnia2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) –leczenie podtrzymujące oraz raportu nr OT.422.152.2020 „Opdivo (niwolumab)we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) –leczenie podtrzymujące”, data ukończenia: 09.12.2020.