

Opinia nr 49/2020

z dnia 14 maja 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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 negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), za niezasadne.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono żadnego randomizowanego, ani jednoramiennego badania klinicznego odnoszącego się do zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego G4 (ICD-10: C64) z przerzutami do płuc i opłucnej, po uprzednim leczeniu pemetreksedem/cisplatyną u których przeprowadzono: bilobektomię dolną prawą; rektoraktomię prawostronną; wycięcie guza opłucnej po stronie prawej; nefrektomię lewostronną; radioterapię. Do analizy skuteczności włączono jeden opis przypadku – George 2020. Opis ten jednakże dotyczył pacjenta z niekorzystnym rokowaniem, podczas gdy wniosek dotyczy populacji z pośrednim rokowaniem. Ponadto, u pacjenta opisanego w odnalezionej publikacji, w odróżnieniu od populacji opisanej we wniosku, przeprowadzono jedynie nefrektomię.

Mając na uwadze powyższe, brak jest dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania terapii niwolumabem skojarzonej z ipilimumabem w zdefiniowanej w zleceniu populacji.

Większość z odnalezionych wytycznych klinicznych odnosi się jedynie do I linii leczenia sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego w przypadku kolejnych linii wskazano, iż nie wydano rekomendacji z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych.

Mając na względzie powyższe, należy uznać za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w ww. wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidalny (sarkomatoidalny) rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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. 357).

Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym G4 (ICD-10: C64) z przerzutami do płuc i opłucnej, u których:

- przeprowadzono:
 - bilobektomię dolną prawą;
 - retoraktomię prawostronną;
 - wycięcie guza opłucnej po stronie prawej;
 - nefrektomię lewostronną;
 - radioterapię
- podano chemioterapię pemetreksedem/cisplatyną.

Dodatkowo, ze względu na pośrednie rokowanie (1 pkt wg skali Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia systemowego temsrolimusem w ramach Programu Lekowego, do którego włączani są pacjenci z niekorzystnym rokowaniem według skali MSKCC.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Podany w zleceniu kod ICD-10: C64 oznacza nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej. Rak nerkowokomórkowy sarkomatoidalny (mięsakopodobny) stanowi 1% z wszystkich typów raka nerkowokomórkowego. Jest to agresywny, niskozróżnicowany i anaplastyczny nowotwór. Często dotyka młodych ludzi, średnia wieku zachorowania wynosi około 22 lat. Makroskopowo jest to duży, słabo odgraniczony guz, zwykle z ogniskami krwotocznymi i z ogniskami martwicy, któremu towarzyszy obecność przerzutów. Mikroskopowo nowotwór ten jest zbudowany z wielokształtnych, wrzecionowatych komórek, które zawierają cytokeratyny i desmosomy typowe dla różnicowania nabłonkowego, co jest istotne w różnicowaniu z mięsakiem.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku w Polsce odnotowano 5 134 nowych zachorowań (3 134 u mężczyzn i 2 000 u kobiet) oraz 2 637 zgonów (odpowiednio, 1 682 u mężczyzn i 955 u kobiet) spowodowanych rakiem nerkowokomórkowym (RCC – ang. *renal cell carcinoma*).

W badaniu EURO CARE-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%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł odpowiednio dla poszczególnych stopni zaawansowania: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wymieniają żadnych technologii nierefundowanych, które mogłyby stanowić alternatywę dla terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem. Jedne z wytycznych zawierają wzmiankę o możliwości zastosowania (prócz wnioskowanej terapii) następujących schematów: bewacyzumab+atezolizumab, aksytynib+pembrolizumab i awelumab+aktytynib. Jednakże z uwagi na brak konkretnych rekomendacji w tym zakresie (ww. schematy jedynie wzięto pod uwagę) uznano, że powyższe terapie nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej technologii lekowej.

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.

Wnioskowane wskazanie, tj. sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) jest wskazaniem off -label.

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

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań randomizowanych, ani też badań jednoramiennych odnoszących się do oceny wnioskowanej technologii. Jedynym odnalezionym dowodem był opis przypadku – George 2020, dotyczący 46-letniego mężczyzny z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym.

Skuteczność kliniczna

Pacjent opisany w publikacji George 2020 przeszedł radykalną nefrektomię lewej nerki z oceną patologiczną identyfikującą raka nerki T3N1M0 (14,2x10,6x9,3 cm) ze zróżnicowaniem sarkomatoidalnym (40%). Po dwóch miesiącach od nefrektomii u pacjenta stwierdzono przerzuty i potwierdzono RCC z 50%-60% różnicowaniem rabdoidego i sarkomatoidu. Uznano, że pacjent ma niekorzystne rokowanie zgodnie z kryteriami The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).

Pacjent był leczony (4 cykle) ipilimumabem w dawce 1mg/kg w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg.kg co 3 tygodnie. Następnie po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie zastosowano u niego terapię podtrzymującą niwolumabem (4 cykle). Jednak po 3 miesiącach tej terapii nastąpiła progresja choroby.

Biorąc pod uwagę wcześniejszą odpowiedź na leczenie skojarzone ipilimumabem i niwolumabem, podjęto decyzję o ponownym podaniu pacjentowi tej terapii. Po dwóch dawkach skojarzonego leczenia ipilimumabem i niwolumabem u pacjenta zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie, przy czym wszystkie zmiany oprócz jednej zmniejszyły się o ponad 50 %. Częściowa odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 9 miesięcy, a leczenie ostatecznie przerwano z powodu toksyczności (zmęczenie i bóle stawów w stopniu 3) oraz progresji choroby.

Bezpieczeństwo

Według ChPL leków Opdivo oraz Yervoy, działania niepożądane skojarzenia niwolumabu (1 mg/kg mc) z ipilimumabem (3 mg/kg mc) występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

ChPL leków Opdivo i Yervoy zgodnie podają, iż stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia to głównie: zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, endokrynopatie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo oraz Yervoy. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Dodatkowo nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z prośbą o przedstawienie opinii w przedmiocie zlecenia.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem jest fakt iż jedynym odnalezionym dowodem naukowym odnoszącym się do wnioskowanej terapii jest opis przypadku, który cechuje znacznie niższa wiarygodność od badania klinicznego, randomizowanego czy też jednoramiennego. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że przypadek opisany w publikacji był oceniony jako przypadek o niekorzystnym rokowaniu, natomiast wniosek dotyczy populacji z pośrednim rokowaniem. Na ograniczenie wnioskowania z ww. dowodu naukowego wpływa również fakt, iż pacjent opisany w odnalezionej publikacji nie był leczony dokładnie tak samo, jak populacja zgodna z przedstawionym wnioskiem.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDACTED] a lekiem Yervoy [REDACTED]. Koszt ten [REDACTED]

Ograniczenia

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na zawarte umowy RSS, nieuwzględnienie innych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz niepewność co do skuteczności i czasu trwania terapii u wnioskowanego pacjenta.

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

Jeden z ekspertów klinicznych wskazał, że populacja zgodna z przedstawionym wnioskiem może wynosić w granicach od 8 do 100 pacjentów w skali roku. Przy uwzględnieniu 3 miesięcznego kosztu leczenia zgodnego ze zleceniem MZ, finansowanie wnioskowanej technologii wiązałoby się z dodatkowymi wydatkami:

- od od [REDACTED] przy populacji wynoszącej 8 pacjentów – z czego koszt niwolumabu to [REDACTED], a ipilimumabu to [REDACTED]
- do [REDACTED] przy populacji wynoszącej 100 pacjentów – z czego koszt niwolumabu to [REDACTED] a ipilimumabu to [REDACTED].

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych odnosi się do leczenia sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego jedynie w ramach I linii leczenia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;
- Society for Immunotherapy of Cancer (SIC) 2019.

W hiszpańskim wytycznych SEOM/SOGUG 2020 dodatkowo wskazano, że dla dalszych linii leczenia nie wydano rekomendacji z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych.

Jedynie europejskie wytyczne European Association of Urology (EAU) 2020 w treści zawierają wzmiankę nie stanowiącą rekomendacji, że w przypadku RCC w guzach nerki z cechami sarkomatoidów analiza podgrupy wykazała wyniki dla inhibitorów PD-L1 w połączeniu z terapią ukierunkowaną na CTLA4 lub VEGF. Bewacyzumab+atezolizumab, ipilumab+niwolumab, aksytynib+pembrolizumab i awelumab+aksytynib mogą być zalecane zamiast samej terapii celowanej na VEGF.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 14.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.800.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), 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. 357), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 102/2020 z dnia 11 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (impilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) oraz Raportu nr OT.422.37.2020; OT.422.44.2020. Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/