



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 228/2020 z dnia 14 września 2020 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) w ramach I linii leczenia

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:*

- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (10 ml),*
- *Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (4 ml),*

*we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem, wyłącznie u pacjenta z jednocześnie występującym rakiem prostaty.*

#### **Uzasadnienie**

##### *Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek*

*Szczegóły dotyczące populacji docelowej, podane we wniosku, dotyczą pacjenta w I linii leczenia farmakologicznego po leczeniu operacyjnym (nefrektomia lewostronna – 2007, adrenalektomia prawostronna – 2016, metastazektomie zmian w płucach – 2017, 2018), aktualnie w badaniu TK guz prawej nerki z meta do wątroby, pacjent ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego cT3aN0, stan po radioterapii, aktualnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej, ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Leczenie niwolumabem będzie stosowane w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem (osobne zlecenie). Prawdopodobnie pacjent, którego dotyczy wniosek nie zostałby zakwalifikowany do jakiegokolwiek programu lekowego, ze względu na współistniejącego raka gruczołu krokowego. Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem on-label.*

*W 2019 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia. Zarówno Prezes*



Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RPA 105/2019) lub ze wskazaniem na konieczność obniżenia kosztów terapii (SRP 107/2019). Zalecenia PTOK 2020 również zalecają taki schemat w ramach programu lekowego.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki OS dla populacji IR / PR określono na podstawie danych od 719 pacjentów z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. W pośrednim porównaniu ipi+niw vs pem+aks nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między nimi (HR 1,27 [95%CrI: 0,85; 1,89]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, pembrolizumab+aksyty nib może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 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 ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 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.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ponadto, konsultant opiniujący wniosek opisał, że: „Leczenie immunoterapią niwolumabem z ipilimumabem w badaniu CheckMate 214 w porównaniu do leczenia sunitynibem wiązało się ze zwiększeniem odsetka obiektywnych odpowiedzi na terapię oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR 0,66) w powyższej grupie chorych. Dlatego zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem wydaje się optymalnym sposobem postępowania, z którego pacjent może odnieść korzyść”.

### Konkurencyjność cenowa

Proponowane leczenie wydaje się być droższe od alternatywnego leczenia w schemacie określonym we wniosku pembrolizumab + aksytynib uznane jako równie skuteczne.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według wniosków załączonych do zleceń MZ, koszt 3-miesięcznej terapii NIW-IPI wynosi: [REDACTED] zł brutto. Koszt ten jest [REDACTED] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, który oszacowano na 196 621.68 zł brutto.

Zgodnie z wcześniejszymi wnioskami RDTL koszt 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda wynosił [REDACTED] brutto, a koszt 3 miesięcznej terapii Inlyta wynosił: [REDACTED] zł brutto. Łączny koszt rzeczywisty [REDACTED] PLN brutto jest [REDACTED] od cen z obwieszczenia MZ wynoszącego 184 307,28 zł brutto oraz [REDACTED] od kosztów leczenia w proponowanym schemacie.

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z wpisem we wniosku jedyną alternatywną technologią medyczną w sytuacji pacjenta jest schemat pembrolizumab + aksytynib.

Warto zwrócić uwagę, że na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem, lek Inlyta nie posiada rejestracji EMA w terapii skojarzonej z pembrolizumabem w I linii leczenia RCC, co nie dyskwalifikuje takiej terapii do rozważania w ramach RDTL.

### Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę na potrzebę dobrego oszacowania potencjalnych ryzyk i korzyści, tak aby u mocno schorowanego pacjenta zastosowana terapia nie przyniosła więcej szkody niż pożytku.

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.99.2020 OT.422.101.2020 „Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia”. Data ukończenia: 9 września 2020.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer 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 Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., Pfizer Polska Sp. z o. o.