

Opinia nr 114/2020

z dnia 16 września 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) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem, 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) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną, tj. z jednocześnie występującym rakiem prostaty.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych 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, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną, tj. z jednocześnie występującym rakiem prostaty.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono m.in. metaanalizę badań RCT (Monteiro 2020), do której włączono 4 badania dotyczące leczenia raka jasnokomórkowego nerkowokomórkowego z przerzutami w 1. linii: CheckMate 214 (ipilimumab+niwolumab IPI+NIV vs sunitynib SUN), Keynote 426 (pembrolizumab+aksytytib PEM+AKS vs sunitynib), JAVELIN Renal 101 (awelumab+aksytytib AWE+AKS vs sunitynib), IMmotion 151

(atezolizumab+bewacyzumab ATEZO+BEW vs sunitynib). Przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator - sunitynib.

Zgodnie z metaanalizą w populacji ITT w pośrednim porównaniu IPI+NIV vs PEM+AKS nie stwierdzono istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym (OS) pomiędzy ocenianymi schematami. Wyniki pośredniego porównania dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w przypadku wszystkich ocenianych schematów.

Należy podkreślić, że w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne. Zatem uwzględniając powyższe oraz biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne i dostępne dowody naukowe, które wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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).

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.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków) i typ chromofobny (4–5% przypadków).

Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są: palenie tytoniu, narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest), otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne, nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienianie miednicy.

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, nawet w wieku 6 miesięcy.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (1 525 u mężczyzn i 939 u kobiet) spowodowanych RCC.

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).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast wnioskowanej technologii lekowej wskazują: leczenie skojarzone pembrolizumab + aksytynib (NCCN 2021, EAU 2020, ESMO 2020) oraz kabozatynib (NCCN 2021). Przy czym należy podkreślić, że kabozatynib jest zalecany tylko w jednym z ww. dokumentów i w oparciu o dowody słabszej jakości. Wytyczne polskie (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).

Aktualnie, w Polsce, w programie lekowym B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w I linii leczenia refundowane są następujące substancje czynne: sunutynib, pazopanib oraz temsyrolimus.

Technologie zalecane w wytycznych nie są aktualnie refundowane w ocenianym wskazaniu.

Ponadto, ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem oceniany wniosek nie kwalifikuje się do leczenia w dostępnym programie lekowym.

Podsumowując, mając na uwadze 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) w niniejszym opracowaniu jako technologię alternatywną dla ocenianej przyjęto leczenie skojarzone pembrolizumab + aksytynib.

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. 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 przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo wskazania rejestracyjne leku to:

- Czerniak

Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

- Leczenie uzupełniające czerniaka

Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

- Niedrobnokomórkowy rak płuca

Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

- Rak nerkowokomórkowy

Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

- Klasyczny chłoniak Hodgkina

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

- Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

Opdivo w monoterapii jest wskazany 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.

- Rak urotelialny

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Mając na uwadze powyższe, w przypadku wnioskowanej technologii oceniane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym (*on-label*).

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono następujące dowody naukowe dotyczące leczenia skojarzonego ipilimumabem i niwolumabem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) w ramach I linii:

- CheckMate 214 (Motzer 2018, 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 42 miesiące (data odcięcia danych: 07.08.2019 r.). 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).

- Monteiro 2020 – metaanaliza badań RCT. Do analizy ilościowej włączono 4 badania dotyczące leczenia raka jasnokomórkowego nerkowokomórkowego z przerzutami w 1. linii: CheckMate 214 (ipilimumab+niwolumab vs sunitynib), Keynote 426 (pembrolizumab+aksytynib PEM+AKS vs sunitynib), JAVELIN Renal 101 (awelumab+aksytynib AWE+AKS vs sunitynib), IMmotion 151 (atezolizumab+bewacyzumab ATEZO+BEW vs sunitynib). Przeprowadzono porównania pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej, gdzie ramię referencyjne stanowił sunitynib.
- 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. 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.
- Yip 2018 – retrospektywna analiza danych z bazy IMDC. Uwzględniono dane dotyczące 9 136 pacjentów z 38 ośrodków onkologicznych. Dane zostały zebrane w okresie od 2005 do 1 kwietnia 2018 r. Do analizy włączano pacjentów z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym mRCC którzy byli leczeni inhibitorami punktów kontrolnych. Pacjenci mogli otrzymać terapię w pierwszej, drugiej, trzeciej lub czwartej linii. Pacjentów leczonych niwolumabem w drugiej, trzeciej i czwartej linii włączono w celu zmniejszenia heterogeniczności populacji pacjentów. Włączono pacjentów leczonych niwolumabem i ipilimumabem, monoterapią lekami PD-1 lub inhibitorami PD-L1 i leczeniem skojarzonym inhibitorem VEGF i inhibitorem PD-L1. Interwencje analizowane w ramach 1. linii leczenia: Grupa A: Ipilimumab+Niwolumab, Grupa B: PD-L1+VEGF, Grupa C: PD-L1. Liczba pacjentów: Grupa A: N=49, Grupa B: N=72, Grupa C: N=51.

Skuteczność kliniczna

CheckMate 214

Analiza skuteczności została przeprowadzona wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, populacji zgodnej z grupami, do których pacjenci zostali zrandomizowani (ang. *intent-to-treat* ITT) (jakiegokolwiek rokowanie) oraz wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem.

W okresie obserwacji, który trwał minimum 42 miesiące, 60 z 547 pacjentów (11%) w grupie NIW+IPI oraz 27 z 535 pacjentów (5%) w grupie SUN kontynuowało terapię.

Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego wyniosła 43,6 miesiąca w grupie NIW+IPI oraz 32,3 miesiąca w grupie SUN (mediana dla całej populacji wyniosła 39,3 miesiący).

Mediana czasu trwania leczenia (odstęp międzykwartylowy) wyniosła 7,9 miesiąca (zakres: 2,1-21,8) w grupie NIW+IPI oraz 7,8 miesiąca (zakres: 3,5-19,6) w grupie SUN. Pacjenci w grupie NIW+IPI otrzymali 14,0 (zakres: 1-114) dawek (mediana) niwolumabu oraz 4,0 (zakres: 1-4) dawek (mediana) ipilimumabu.

Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania, 51,8% (285 z 550 os.) w grupie NIW+IPI oraz 64,1% (350 z 546 os.) w grupie SUN otrzymało leczenie kolejnej linii.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące ocenianych punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie większą o 25% korzyść stosowania NIW+IPI nad SUN (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90]).

Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 33% w grupie NIW+IPI oraz 16% w grupie SUN.

W populacji ITT różnica pomiędzy krzywymi dla przeżycia wolnego od progresji choroby w porównywanych grupach jest widoczna od około 24 miesiąca, jednak wynik nie był istotny statystycznie. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 32% w grupie NIW+IPI oraz 20% w grupie SUN.

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem stosowanie NIW+IPI wiązało się z istotnie statystycznie gorszymi wynikami o 65% w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do SUN (HR=1,65 [95%CI: 1,16; 2,35]). Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 27% w grupie NIW+IPI oraz 33% w grupie SUN.

W momencie odcięcia danych 48 ze 125 pacjentów z korzystnym rokowaniem w grupie NIW+IPI oraz 67 ze 124 pacjentów w grupie SUN było wolnych od progresji choroby. Natomiast 8 ze 124 pacjentów w grupie NIW+IPI oraz 11 ze 119 pacjentów w grupie SUN było w dalszym ciągu leczonych.

- **Przeżycie całkowite**

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie przewagę o 34% NIW+IPI nad SUN (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,80]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosło 52% w grupie NIW+IPI oraz 39% w grupie SUN.

W populacji ITT również odnotowano istotną statystycznie przewagę (o 28%) NIW+IPI nad SUN w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,72 [95%CI: 0,61; 0,86]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosło 56% w grupie NIW+IPI oraz 47% w grupie SUN.

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem stosowanie mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Odnotowano nieistotnie statystycznie większe ryzyko zgonu w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN. Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego było porównywalne pomiędzy NIW+IPI, a SUN (odpowiednio, 70% vs 73%).

- **Obiektywna odpowiedź na leczenie**

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem obiektywna odpowiedź na leczenie wyniosła 42,1% [95%CI: 37,4; 47,0] w grupie NIW+IPI w porównaniu do 26,3% [95%CI: 22,2; 30,8] w grupie SUN.

U pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio, 10,1% vs 1,4%). Podobne wyniki osiągnięto w przypadku oceny badacza: obiektywna odpowiedź na leczenie (42,4% vs 29,4%), odpowiedź całkowita (12,2% vs 1,4%).

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas jej trwania.

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 36 z 43 pacjentów (83,7%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 85 ze 136 pacjentów (62,5%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

W populacji ITT obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 39,1% [95%CI: 35,0; 43,3] pacjentów w grupie NIW+IPI oraz u 32,6% [95%CI: 28,7; 36,7] pacjentów w grupie SUN. Całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio: 10,7% vs 2,4%). Podobne wyniki osiągnięto w przypadku oceny badacza.

W populacji ITT w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas jej trwania.

W populacji ITT, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 51/59 pacjentów (86,4%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 95 ze 156 pacjentów (60,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast w grupie SUN, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 12/13 pacjentów (92,3%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 82/165 pacjentów (49,7%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 28,8% [95%CI: 21,1; 37,6] pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 54,0% [95%CI: 44,9; 63,0] pacjentów w grupie SUN. Niemniej jednak, całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio, 12,8% vs 5,6%). Ponadto, w grupie NIW+IPI mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, a w grupie SUN wyniosła 27,4 miesiące [95%CI: 23,5; 40,3].

Wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 15/16 pacjentów (93,8%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 10 /20 pacjentów (50,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

- Jakość życia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Motzer 2020 (dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania CheckMate 214), odnotowana została przewaga NIW+IPI nad SUN w zakresie korzyści związanych z jakością życia u osób z rakiem nerki, mierzonej za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (ang. *Functional Assessment Symptom Index-19*).

Analiza czasu do pogorszenia się wyników uzyskiwanych za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (wynik całkowity) wykazała, że NIW+IPI istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko pogorszenia jakości życia w porównaniu do SUN: wśród pacjentów z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem o 36% (HR=0,64 [95%CI: 0,54; 0,77]) oraz w populacji ITT o 36% (HR=0,64 [95%CI: 0,55; 0,74]). Podobnie, ryzyko to było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN w ocenianych domen: objawy związane z chorobą, objawy fizyczne związane z chorobą, skutki uboczne związane z leczeniem oraz dobrostan czynnościowy.

Bezpieczeństwo

CheckMate 214

Zgodnie z wynikami badania, ogólnie, 547 osób z grupy NIW+IPI oraz 535 osób z grupy SUN otrzymało leczenie i zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości wystąpiły u 514 z 547 os. w grupie NIW+IPI (94,0%) oraz u 521 z 535 os. 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 – 47,3% vs 64,1%.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 121 osób (22,1%) w grupie NIW+IPI oraz u 69 pacjentów (12,9%) 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.

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (jakiegokolwiek stopnia ciężkości i 3-4 stopnia ciężkości), w 6-miesięcznych interwałach, była zawsze niższa w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN.

Monteiro 2020

Wyniki dla populacji ITT

- Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki przeżycia dla populacji ITT oparto na 982 pacjentach z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426.

W pośrednim porównaniu IPI+NIW vs PEM+AKS, nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między ocenianymi schematami.

Biorąc pod uwagę wyniki bezpośrednich porównań z sunitynibem, w rankingu dla OS PEM+AKS może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 90%).

- Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Biorąc pod uwagę pośrednie porównania dotyczące PFS wszystkich schematów eksperymentalnych, nie znaleziono istotnych różnic. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu PFS, AWE+AKS i PEM+AKS mogą być najskuteczniejszymi lekami pierwszego rzutu (SUCRA odpowiednio 49% i 48%).

W odniesieniu do ORR, istotną różnicę stwierdzono w 4 porównaniach pośrednich. Dwa faworyzowały AWE+AKS: ATEZO+BEW vs AWE+AKS (iloraz hazardów HR=0,55 [95%CrI: 0,43; 0,71]) i AWE+AKS vs IPI+NIW (HR=1,66 [95%CrI: 1,31; 2,12]). Pozostałe 2 faworyzowały PEM+AKS: ATEZO+BEW vs PEM+AKS (HR=0,66 [95%CrI: 0,52; 0,84]) i IPI+NIW vs PEM+AKS (HR=0,73 [95%CrI: 0,59; 0,90]). Natomiast nie stwierdzono różnicy dla AWE+AKS w porównaniu do PEM+AKS (HR=1,21 [95%CrI: 0,95; 1,53]). Biorąc pod uwagę bezpośrednio porównania z sunitynibem, dla ORR, AWE+AKS może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 94%).

Wyniki dla populacji z korzystnym rokowaniem (FR)

- Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki OS dla populacji FR oparto na 263 pacjentach z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426.

Pośrednie porównanie IPI+NIW vs PEM+AKS nie wykazało istotnych różnic w OS. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, PEM+AKS może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 79%).

- Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Pośrednie porównania dotyczące PFS pomiędzy wszystkimi eksperymentalnymi schematami leczenia wykazały istotną różnicę tylko dla 1 porównania, które faworyzowało awelumab+aksytynib: AWE+AKS vs IPI+NIW (HR=0,44 [95%CrI: 0,24; 0,80]).

W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w przypadku PFS, awelumab+aksytynib może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%). W przypadku ORR istotną różnicę stwierdzono dla 1 porównania pośredniego, które faworyzowało awelumab+aksytynib: AWE+AKS vs IPI+NIW (HR=2,27 [95%CrI: 1,53; 3,44]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem pod względem ORR, AWE+AKS może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 100%).

Wyniki dla populacji z pośrednim (IR) i niekorzystnym rokowaniem (PR)

- Przeżycie całkowite (OS)

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 schematami. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, PEM+AKS może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%).

- Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Pośrednie porównania dotyczące PFS pomiędzy wszystkimi terapiami eksperymentalnymi nie wykazały żadnych różnic między nimi. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem w rankingu PFS najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu może być PEM+AKS (SUCRA, 54%).

- W przypadku ORR istotną różnicę stwierdzono tylko dla 1 porównania pośredniego, które faworyzowało awelumab+aksytynib: AWE+AKS vs IPI+NIW (HR=1,44 [95%CrI: 1,07; 1,92]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu ORR, AWE+AKS może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 75%).

Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne

Yip 2018

W badaniu, w pierwszej linii leczenia 28% (49 z 172 pacjentów), 42% (72 ze 172 pacjentów) i 30% (51 z 172 pacjentów) pacjentów było leczonych odpowiednio: skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, skojarzeniem inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF i inhibitorem PD-L1.

W pierwszej linii leczenia, ORR wyniósł 31% (14 z 45 pacjentów), 39% (20 z 51 pacjentów) i 40% (12 z 30 pacjentów) odpowiednio u pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, inhibitorem PD-L1 plus inhibitor VEGF i inhibitorem PD-L1.

Odpowiedź całkowita (CR) w pierwszej linii wyniosła 2% (1 z 45 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, 4% (2 z 51 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem inhibitora PD-L1 + inhibitor VEGF i 7% (2 z 30 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych inhibitorem PD-L1.

Czas leczenia (DOT) w pierwszej linii leczenia wyniósł 8,3 mies. [95%CI: 3,7; 5,1 mies.] w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, 14,7 miesiąca [95%CI: 8,4; 16,1 mies.] w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem inhibitora PD-L1 + inhibitor VEGF i 8,3 mies. [95%CI: 5,5; 11,8 mies.] w grupie pacjentów leczonych inhibitorem PD-L1 (Tabela 12).

Wyniki wykazały brak statystycznie istotnej różnicy pod względem ryzyka zgonu między leczeniem skojarzonym niwolumab + ipilimumab a leczeniem monoterapią inhibitorem PD-L1. Analogiczne brak istotnych statystycznie wyników odnotowano w zakresie porównania skojarzenie inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF w porównaniu do inhibitora PD-L1.

Dudani 2019

Zgodnie z dostępnymi danymi z badania, 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 mies.

Wśród 154 możliwych do oceny pacjentów (82%), współczynniki odpowiedzi (RR) w pierwszej linii wyniosły 33% dla IOVE i 40% dla skojarzenia ipilimumab + niwolumab (różnica między grupami wyniosła 7%, jednak nie była istotna statystycznie).

Odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 2% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone IOVE i 5% pacjentów otrzymujących IPI-NIV.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) wyniósł 14,3 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 10,2 mies. w grupie ipilimumab + niwolumab, jednak różnica nie była znamienna statystycznie.

Czas do kolejnego leczenia (TNT) wyniósł 19,7 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 17,9 mies. w grupie ipilimumab + niwolumab, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach.

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tymi dwiema kohortami pod względem najlepszej odpowiedzi.

Ograniczając analizę do pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, nie odnotowano istotnej różnicy w RR pomiędzy grupami IOVE i IPI+NIV (37% vs 35%).

Porównując IOVE i IPI+NIV, TTF wyniósł 14,7 vs 8,5 mies., TNT wyniósł 15,4 mies. w porównaniu do 17,2 mies., a OS nie został osiągnięty w obu grupach. Różnice nie były istotne statystycznie.

Wyniki były podobne przy ograniczeniu analizy do pacjentów z korzystnym rokowaniem.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Yervoy i ChPL Opdivo 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

Wskazanie, którego dotyczy wniosek 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, 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 tyg., a następnie w fazie podtrzymującej otrzymywali sam niwolumab, natomiast oceniany wniosek dotyczy 3-miesięcznej terapii zarówno dla niwolumabu, jak i ipilimumabu,
- badanie Dudani 2019 ma retrospektywny charakter, ponadto należy zwrócić uwagę na małą liczebność próby i ograniczony czas trwania obserwacji oraz brak szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa w ww. badaniu,
- badane Yip 2018 zidentyfikowano potencjalny błąd selekcji, i w celu ograniczenia tego błędu zastosowano konsekwentny dobór pacjentów,

- metaanaliza Monteiro 2020 stanowi porównanie pośrednie, ponadto brak jest wyników dla wskaźnika odpowiedzi (np. odpowiedź całkowita lub częściowa) i czasu trwania odpowiedzi. Dodatkowo w metaanalizie nie uwzględniono biomarkerów, takich jak ekspresja liganda programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), nie przedstawiono również oceny profilu bezpieczeństwa,
- brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne jako aktywną technologię alternatywną przyjęto leczenie skojarzone pembrolizumab + aksytynib. Skuteczność technologii alternatywnej przedstawiono według ChPL Keytruda na podstawie badania KEYNOTE-426.

Badanie KEYNOTE-426 to randomizowane, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby badanie, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ani kategorii grupy ryzyka według modelu prognostycznego opracowanego przez International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji. Randomizację rozwarstwiono na podstawie kategorii grupy ryzyka (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, reszta świata). Pacjentów przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem podawanym doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę.
- sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i aksytynibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzonej przez badacza, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu i aksytynibu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stanu zaawansowania nowotworu przeprowadzano na początku badania, po randomizacji w tygodniu 12., następnie co 6 tygodni do tygodnia 54., a następnie co 12 tygodni. Badania biochemiczne i badania hematologiczne przeprowadzano podczas każdego cyklu.

Ogółem zrandomizowano 861 pacjentów. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 62 lat (zakres: od 26 do 90 lat); 38% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 73% mężczyzn; 79% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 80% pacjentów miało wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) 90-100 i 20% pacjentów miało wynik KPS 70-80; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC: 31% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 13% rokowanie niekorzystne.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (oceniały na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (oceniały na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 12,8 miesiąca (zakres: od 0,1 do 21,5 miesiąca).

W badaniu KEYNOTE-426 przeprowadzono analizy w podgrupach na podstawie włączenia do badania u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=243 (56%) w porównaniu z sunitynibem: n=254 (59%)]]; CPS < 1 [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=167 (39%) w porównaniu z sunitynibem: n=158 (37%)] oraz pacjentów z kategorii grupy ryzyka IMDC: z rokowaniem korzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=138 (32%) w porównaniu z sunitynibem: n=131 (31%)], rokowaniem pośrednim [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=238 (55%) w porównaniu z sunitynibem: n=246 (57%)] i rokowaniem niekorzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=56 (13%) w porównaniu z sunitynibem: n=52 (12%)]. Korzystny wpływ na przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) obserwowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Badanie KEYNOTE-426 nie miało mocy do oceny skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach.

Zaktualizowaną analizę przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzono, gdy mediana czasu obserwacji kontrolnej pacjentów wyniosła 16,6 miesiąca (przedział: od 0,1 do 26,3 miesiąca). W czasie przeprowadzania tej analizy współczynnik ryzyka w całej populacji (95% CI) wyniósł 0,59 (0,45; 0,78), w grupie leczenia skojarzonego stwierdzono 84/432 zdarzeń (19,4%), a w grupie leczenia sunitynibem stwierdzono 122/429 zdarzeń (28,4%). Odsetek 12-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 89,5% (95% CI: 86,2; 92,1) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 78,8% (95% CI: 74,7; 82,4) w przypadku osób stosujących sunitynib. Odsetek 18-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 81,0% (95% CI: 76,7; 84,6) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 70,7% (95% CI: 65,8; 75,1) w przypadku osób stosujących sunitynib. W kategorii grupy ryzyka IMDC współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego grupy z rokowaniem korzystnym wyniósł 0,94 (95% CI: 0,43; 2,07), grupy z rokowaniem pośrednim wyniósł 0,52 (95% CI: 0,36; 0,75), a grupy z rokowaniem niekorzystnym wyniósł 0,50 (95% CI: 0,29; 0,87).

Ponadto w niniejszej analizie w opisie skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki dla porównania pośredniego NIV+IPI z komparatorem, tj. skojarzeniem PEM+AKS (metaanaliza Monteiro 2020).

Ocena konkurencyjności cenowej

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii NIV+IPI wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż wyliczony na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia, który oszacowano na 196 621,68 zł brutto.

Jako terapię alternatywną dla kabozantynibu przyjęto terapię skojarzoną pembrolizumab + aksytynib. Przy wyliczaniu kosztów wykorzystano ceny ww. leków na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 24 sierpnia 2020 r. Warto zwrócić uwagę, że aktualnie lek Inlyta nie posiada rejestracji EMA w terapii skojarzonej z pembrolizumabem w I linii leczenia RCC, zatem dawkowanie przyjęto na podstawie informacji przedstawionych w ChPL Keytruda. Zgodnie z ChPL Keytruda, tj. pembrolizumab w leczeniu skojarzonym stosuje się w dawce 200 mg co 3 tygodnie (łącznie 4 podania po 2 fiołki), aksytynib 5 mg dwa razy dziennie przez 12 tygodni tj. 84 dni (łącznie 3 opakowania leku 56 tabl.). Podsumowując koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej PEM+AKS wynosi: 184 307,28 zł 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).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Założenia dotyczące liczebności populacji przyjęte w uprzedniej ocenie terapii Opdivo+Yervoy w leczeniu I linii RCC nie uwzględniają sytuacji klinicznej, którego dotyczy wniosek. Zgodnie ze zleceniem wniosek dotyczy przypadku

współistnienia rak gruczołu krokowego oraz braku przeprowadzenia nefrektomii nerki prawej z guzem, co dyskwalifikuje z leczenia w aktualnym programie lekowym. Reasumując, brak jest dostępnych danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie wydatków płatnika publicznego w zakresie objętym ocenianym wnioskiem.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Do analizy włączono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021, amerykańskie;
- European Association of Urology (EAU) aktualizacja 2020, europejskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020, europejskie;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019, polskie.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować we wnioskowanym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: leczenie skojarzone pembrolizumab + aksytynib (NCCN 2021, EAU 2020, ESMO 2020) oraz kabozatynib (NCCN 2021).

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 14.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2345.2020.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: 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, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 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 oraz raportów 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: 09.09.2020 r.