



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab)  
w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki  
z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.30.2016

Data ukończenia: 10 listopada 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AKS</b>	aksytynib
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AW</b>	analiza wnioskodawcy
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ccRCC</b>	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>chRCC</b>	chromofobny rak nerkowokomórkowy (ang. Chromophobe Renal Cell Carcinoma)
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. Complete Response)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DP</b>	progresja choroby (ang. Disease Progression)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EWE</b>	ewerolimus
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HPF</b>	mikroskop świetlny pod dużym powiększeniem (ang. High Power Field)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IFN-α</b>	interferon alfa
<b>IL-2</b>	interleukina 2
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i> )
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPS</b>	skala Karnofsky'ego
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa (ang. Lactate Dehydrogenase)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Modified Intention To Treat)

<b>MSKCC</b>	Klasyfikacja prognostyczna Memorial Sloan-Kettering Cancer Center zwana skalą Motzera
<b>mTOR</b>	kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. mammalian target of rapamycin)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCPE</b>	<i>National Centre for Pharmacoeconomics Ireland</i>
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>Statistically Insignificant</i> )
<b>NSS</b>	operacja oszczędzająca miąższ nerkowy (ang. <i>Nephron Sparing Surgery</i> )
<b>NWB</b>	niwolumab
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>ORR</b>	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i> ).
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PAZ</b>	pazopan b
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PICO</b>	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial Response</i> )
<b>pRCC</b>	brodawkowy / papilarny rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Papillary Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> )
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
<b>RECIST</b>	kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> )
<b>RN</b>	nefrektomia radykalna (ang. <i>Radical Nephrectomy</i> )
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RP/RK</b>	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )

<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOR</b>	sorafenib
<b>SUN</b>	sunitynib
<b>T1DM</b>	cukrzyca typu 1 (ang. <i>Type 1 Diabetes Mellitus</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKI</b>	inh bitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i> )
<b>TNM</b>	klasyfikacja określająca stopień zaawansowania choroby nowotworowej (ang. <i>Tumor-Nodes-Metastases</i> )
<b>TSS</b>	całkowita ocena objawów (ang. <i>Total Symptom Score</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>ULN</b>	górną granicę normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )
<b>VHL</b>	gen von Hippela-Lindaua
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	40
4.3. Komentarz Agencji .....	44

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>46</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	46
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	49
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	50
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	51
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	52
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	52
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	53
5.4. Komentarz Agencji.....	53
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>54</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	54
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	54
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	54
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	56
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	58
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.....	60
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	62
6.4. Komentarz Agencji.....	63
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>64</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>65</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>66</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>67</b>
<b>11. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>68</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>69</b>
<b>13. Źródła</b> .....	<b>73</b>
<b>14. Załączniki</b> .....	<b>76</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.09.2016 r.  
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLA.4600.374.2016.6.ISU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
  - Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518
  - Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501
- Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518 – [REDACTED]
- Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.  
Al. Armii Ludowej 26,  
00-609 Warszawa



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7 września 2016 r. (data wpływu do AOTMiT 8 września 2016 r.), znak PLA.4600.374.2016.6.ISU, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Opdivo (niwolumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)**”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.09.2016 r., znak OT.4351.30.2016.AZa.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24 października 2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.1200.2016.4.MG z dnia 19 października 2016 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, październik 2016 r.,
- Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, październik 2016 r.,
- Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, październik 2016 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, maj 2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518</li> <li>Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC17 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 m krośrodowisku 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. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

[Źródło: ChPL Opdivo]

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze: 24.06.2015 r, we wnioskowanym wskazaniu: 06.04.2016
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe

[Źródło: ChPL Opdivo]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie na terenie USA niwolumabu (produkty lecznicze Opdivo) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 23 listopada 2015 r.

Źródło: <https://www.drugs.com/history/opdivo.html>, <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm474092.htm>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Opdivo (niwolumab) były już oceniane przez Agencję, jednak były to wskazania inne niż wnioskowane (w 2016 r. – leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym<sup>1</sup> oraz w 2015 r. – leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV<sup>2</sup>).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Opdivo (niwolumab), 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518 – [REDACTED]
	Opdivo (niwolumab), 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

[Źródło: wnioski refundacyjne]

#### 3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Opdivo jest wnioskowany do stosowania w leczeniu raka nerki w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Aktualnie w leczeniu RCC jest refundowanych 6 substancji czynnych (sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus i temsyrolimus<sup>3</sup>) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. W tabeli poniżej przedstawiono zapisy aktualnie funkcjonującego programu oraz wnioskowanego dla niwolumabu. **W związku z faktem, iż sunitynib oraz temsyrolimus są możliwe do stosowania w programie lekowym tylko w przypadku „braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki”, nie są potencjalnymi komparatorami dla niwolumabu (który może być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu wcześniejszego farmakologicznego leczenia raka nerki) i nie będą uwzględnione w tabeli poniżej.**

<sup>1</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc> (data dostępu 03.10.2016 r.)

<sup>2</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4222-155-2015-zlc> (data dostępu 03.10.2016 r.)

<sup>3</sup> Temsyrolimus został włączony do programu lekowego w listopadzie 2016 r. zgodnie z Obwieszczeniem z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – porównanie zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” oraz wnioskowanego uzgodnionego programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”

Substancja	sorafenib	pazopanib	aksytynib	ewerolimus	niwolumab
Nazwa programu	„Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”				„Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	histologicznie potwierdzone rozpoznanie <b>jasnokomórkowego</b> raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym* komponentem jasnokomórkowym				
	nowotwór w stadium <b>zaawansowanym</b> (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym) < w przypadku <u>niwolumabu</u> zapis brzmi: „nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe) nie kwalifikujący się do leczenia miejscowego” >				
	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem <b>interferonu alfa</b> lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa	brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem <b>interferonu-α (IFN-α)</b> lub przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN-α)	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem <b>wielokinazowych inhibitorów</b> (sunitynib, pazopanib - w I linii leczenia) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia <b>cytokiną</b>	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem <b>wielokinazowych inhibitorów</b> (sunitynib, sorafenib, pazopan b) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej <b>immunoterapii</b>	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego <b>leczenia antyangiogennego</b> stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej <b>immunoterapii opartej na interferonie</b>
	<b>uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)</b>				-
	<b>udokumentowana obecność przerzutów narządowych</b>				-
	zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR				zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1
	nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy) < w przypadku <u>ewerolimusu</u> i <u>niwolumabu</u> istnieją inne zapisy: ewerolimus: „nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów)”. niwolumab: „nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie o ile utrzymuje się stan bezobjawowy)” >				
	stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego				
	<b>korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC</b>				-
	wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią				
-				nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego	
-				niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	

Substancja	sorafenib	pazopanib	aktytytib	ewerolimus	niwolumab
					steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (sterydy wziewne są dozwolone)
	nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; < w przypadku <u>aktytytibu</u> brak jest ww. zapisu >				wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niez uzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym
		-			negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS
		-			nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby
		-			nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem
		-			nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu, jak, np.: przewlekłe biegunki, ostre zapalenie uchyłków, przewlekłe zapalenie uchyłków w wywiadzie
		-			nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową
		-		wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych	-
adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:					
	a) wyniki badań czynności wątroby: - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),				a) wyniki badań czynności wątroby: - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta)
	- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,				- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy
	b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy*, < w przypadku <u>pazopanibu</u> brak jest ww. zapisu >				b) wartość klirensu kreatyniny $\geq 30\text{ml/min}$
	c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:				
	- liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$ ( $\geq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ),				- liczba leukocytów $\geq 2000/\text{mm}^3$
	- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$ ( $\geq 1500/\text{mm}^3$ ),				
	- poziom hemoglobiny większy lub równy $9,5\text{ g/dl}$ ( $\geq 9,5\text{ g/dl}$ );				

Substancja	sorafenib	pazopanib	aksytynib	ewerolimus	niwolumab	
	czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;			-		
	nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego < w przypadku <u>pazopanibu</u> widnieje inny zapis – „nieobecność chorób układu sercowo-naczyniowego, które nie mogą być opanowane przy użyciu dostępnych metod leczenia.” >				-	
	-		prawidłowe stężenie glukozy we krwi;		-	
	-		niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4**		-	
	-				nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie	
	-				nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii niwolumabem	
	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.					
<b>Kryteria wyłączenia</b>	udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku				udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg. kryteriów RECIST 1.1	
	wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą					
	-				ciąża i karmienie piersią	
	nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO				wystąpienie toksyczności na tle immunologicznym zależnej od leczenia***	
	utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego					
	wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; < w przypadku <u>pazopanibu</u> widnieje dodatkowy zapis: „oraz wystąpienia objawów toksyczności ze strony wątroby $\geq$ 3 stopnia” >				-	
	istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.					
<b>Czas leczenia w programie lekowym</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.					

Substancja	sorafenib	pazopanib	aksyty nib	ewerolimus	niwolumab
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;				
	2) morfologia krwi z rozmazem;				
	3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;				
	4) oznaczenie stężenia mocznika;				
	5) oznaczenia stężenia kreatyniny;				
6) oznaczenie stężenia bilirubiny;					
7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT);					
8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT);					
9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);				9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej	
10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) – dla <u>sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i niwolumabu</u> ;					
11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;					
12) oznaczenie białka w moczu – dla <u>aksytynibu</u> ;					
13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;					
14) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;					
15) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;					
16) badanie RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;					
17) badanie KT lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);					
18) elektrokardiogram (EKG);					
19) pomiar ciśnienia tętniczego;					
20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.					
-				20) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);	
-				21) oznaczenie przeciwciał anty HCV;	
Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.					
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b>	1) morfologia krwi z rozmazem;				
	2) oznaczenie stężenia hemoglobiny				
	3) oznaczenia stężenia kreatyniny;				
	4) oznaczenie stężenia bilirubiny;				
	5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;				
	6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;				
7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);				-	
8) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej					
9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) – dla <u>aksytynibu i niwolumabu</u> ;					
-			10) oznaczenie białka w moczu	-	
11) elektrokardiogram (EKG)					
Badania wykonuje się:					

Substancja	sorafenib	pazopanib	aksyty nib	ewerolimus	niwolumab
	1) co 6 tygodni - w przypadku leczenia <u>sunityn bem</u> 2) co 4 tygodnie - w przypadku leczenia <u>sorafenibem</u> , <u>aksyty nibem</u> , <u>ewerolimusem</u> i <u>niwolumabem</u> ; 3) w 5 i 9 tygodniu a następnie co cztery tygodnie w przypadku leczenia <u>pazopanibem</u> ; 4) dodatkowo w 3 i 7 tygodniu w przypadku leczenia <u>pazopan bem</u> dla oznaczeń określonych w punktach 4, 5, 6.				
Monitorowanie skuteczności leczenia	1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;				
	2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;				
	3) elektrokardiogram (EKG)				-
	4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.				
	Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni;				
	2) przed zakończeniem: a) co drugiego kursu leczenia - w przypadku <u>sunitynibu</u> , b) co trzeciego kursu leczenia - w przypadku <u>sorafenibu</u> , <u>pazopan bu</u> , <u>aksyty nibu</u> i <u>ewerolimusu</u> ;				-
	3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.				
Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub Choi.					

KT – komputerowa tomografia; MR – magnetyczny rezonans

\* powyżej 60% utkania – w przypadku sunityn bu, sorafenibu, pazopanibu oraz ewerolimusu, w przypadku aksyty nibu – powyżej 50% utkania, natomiast w przypadku niwolumabu % utkania nie został sprecyzowany.

\*\* w szczególności ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, werapamil, flukonazol, diltiazem, cyklosporyna

\*\*\* między innymi: (stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE v4): zapalenie płuc stopnia 3. lub 4., biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4., zapalenie wątroby: zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. (wzrost stężenia AST lub ALT więcej niż 5x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 3x w stosunku do górnej granicy normy), zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek - wzrost stężenia kreatyniny stopnia 4.: więcej niż 6x w stosunku do górnej granicy normy, endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: niedoczynność tarczycy stopnia 4, nadczynność tarczycy stopnia 4, niedoczynność przysadki stopnia 4, niewydolność kory nadnerczy stopnia 3 lub 4, cukrzyca stopnia 4., wysypka stopnia 4., działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub w przypadku braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

[Źródło: aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” oraz uzgodniony program lekowy „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”]

#### Komentarz analityka AOTMiT:

Treść zapisów programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” dotyczących pazopanibu, sorafenibu, ewerolimusu oraz aksyty nibu na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [OMZ 25.04.2016]) nie uległa zmianie i jest zgodna z aktualnym na dzień zakończenia AWA obwieszczeniem (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. [OMZ 25.10.2016]).



### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumab „jest wskazany w monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych”. Wskazanie rejestracyjne jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, choć w przypadku programu zostało doprecyzowano jako leczenie po udokumentowanym niepowodzeniu „wcześniejszego leczenia antyangiogennego stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii opartej na interferonie alfa”. Wnioskowany program lekowy wprowadza także inne zawężenia dla populacji docelowej – dokładny opis kryteriów kwalifikacji do leczenia nim znajduje się w tabeli powyżej.

Z zestawienia porównawczego zapisów obecnie obowiązującego programu lekowego dla sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i ewerolimusu oraz proponowanego dla niwolumabu wynika, że oba podają jednomyślnie, że kwalifikowani do nich mają być pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym (przy czym dla poszczególnych substancji przewaga ta jest różnie określona – patrz opis w tabeli powyżej) po wcześniejszym leczeniu cytokiną (spoza programu) lub lekiem antyangiogennym (stosowanym w ramach obecnie obowiązującego programu) – mają to być zatem pacjenci z ccRCC wchodzący w II linię leczenia systemowego. Wątpliwości budzi natomiast rozbieżność w innych kryteriach kwalifikacji do leczenia sorafenibem, pazopanibem, aksytynibem oraz ewerolimusem a analogicznymi kryteriami dla niwolumabu – te pierwsze wymagają uprzedniego wykonania u pacjenta nefrektomii, a w przypadku niwolumabu nie. Potencjalnie problematyczny jest też w przypadku obecnie funkcjonującego programu wymóg wykazania u pacjenta przerzutów narządowych, w czasie gdy w odniesieniu do niwolumabu nie – w jego kryteriach wymaga się miejscowego nawrotu **lub** przerzutów odległych, które dodatkowo niekoniecznie muszą być przerzutami narządowymi. Powyższe niezgodności mogą powodować, że populacje docelowe dla obecnie refundowanych terapii w ramach programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” i dla niwolumabu mogą być niejednolite pod względem klinicznym i liczebnościowym.

Ponadto, do leczenia w ramach obecnie obowiązującego programu do II linii leczenia można kwalifikować tylko pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, w odniesieniu do niwolumabu brak wzmianki o tej skali, wobec czego do proponowanego dla tego leku programu mogą kwalifikować się pacjenci bez względu na powyższe rokowanie. W przypadku objęcia go refundacją będzie to zatem jedyna terapia z grupy innowacyjnych dedykowana pacjentom z niekorzystnym rokowaniem leczonym w drugiej linii.

Istnieje także szereg innych rozbieżności między obecnie obowiązującym programem dla sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu oraz ewerolimusu oraz proponowanym dla niwolumabu, również w zakresie innych niż kryteria kwalifikacji zapisów, co zostało przedstawione w tabeli powyżej. Zdaniem analityków Agencji, tam gdzie możliwe, zasadne byłoby ich zrównanie tak, aby uniknąć nierównego traktowania/prowadzenia pacjenta ze względu na kwalifikację do danej terapii.

Natomiast uwagi i różnice pomiędzy kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla niwolumabu oraz kryteriami włączenia do głównego badania CheckMate 025 przedstawiono w Rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy niniejszej AWA.*

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak nerkowokomórkowy (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z komórek nabłonka wyściełającego kanaliki nerkowe bliższe. Jest najbardziej rozpowszechnionym typem raka nerki – 9 na 10 nowotworów nerki to raki nerkowokomórkowe. Typ jasnokomórkowy RCC (ccRCC – ang. clear cell Renal Cell Carcinoma) lub przeważający jasnokomórkowy, będący przedmiotem niniejszej AWA, jest najczęściej występującym jego podtypem (66 – 75% przypadków).

Źródło: PTOK 2013, Lee 2012, <http://www.kidneycancer.org/wp-content/uploads/2013/01/whkc-polish.pdf>, <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-what-is-kidney-cancer>.

#### Epidemiologia

Nowotwory nerki stanowią na świecie około 2 – 3% wszystkich nowotworów u osób dorosłych i są siódmym najczęstszym nowotworem w populacji mężczyzn. W ciągu ostatnich 20 lat zaobserwowano 2% wzrost występowania raka nerkowokomórkowego na świecie, co prawdopodobnie wynika między innymi z rozpowszechnienia badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn i wykrycia RCC przypadkowo. Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań jest obserwowany pomiędzy 60-70 rokiem życia.

W Europie rozpoznaje się 65 000 nowych przypadków zachorowań rocznie oraz ponad 25 000 zgonów rocznie. Najwyższe wskaźniki obserwuje się w Europie Wschodniej (Czechy), najniższe w Portugalii i Rumunii. W ostatnich latach tendencja odnośnie śmiertelności z powodu RCC jest malejąca. Przyczynę takich zmian może stanowić wspomniany powyżej wzrost wykrywalności małych, niemych klinicznie guzów, a także zastosowane leczenie zwiększające odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem. W rankingu europejskim Polska charakteryzuje się średnim wskaźnikiem zachorowalności na ten nowotwór, natomiast obserwuje się stały wzrost zachorowalności na poziomie 1,5 – 5,9% rocznie.

**Tabela 5. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka nerki (ICD-10 C64) w Polsce (na lata 2010, 2013) na podstawie danych KRN oraz w Niemczech na podstawie danych GEKID 2014 (na rok 2010)**

Wskaźnik	Polska				Niemcy	
	2010		2013		2010	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Roczna liczba nowych zachorowań	1908	2736	2032	3111	5570	8950
Roczna liczba zachorowań pomiędzy 60-70 rokiem życia	571	878	651	1090	-	-
Wskaźnik zachorowań standaryzowany na 100 tys. mieszkańców	5,4	10,0	5,7	10,8	8,2	16,2
Skumulowane ryzyko (%)	0,8	1,6	-	-	1,1	1,7
Roczna liczba zgonów	954	1574	973	1611	2151	3096
Roczna liczba zgonów pomiędzy 60-70 rokiem życia	205	430	241	489	-	-
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	4,80	8,44	4,90	8,65	5,2	7,7
Wskaźnik liczby zgonów standaryzowany na 100 tys. mieszkańców	2,13	5,44	2,08	5,21	2,4	5,2

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, GEKID 2014, PTO 2013, Didkowska 2011

## Etiologia i patogenezę

Obecnie nie ma dobrze udokumentowanych badań naukowych, które potwierdziłyby jednoznacznie odpowiedzialność jakiegoś czynnika za powstawanie raka nerki. Rozpatruje się czynniki genetyczne i nabyte.

Źródło: ASC 2014, PTO 2013

## Diagnostyka i leczenie

Podstawowym narzędziem diagnostycznym jest ultrasonografia jamy brzusznej. W celu dokładnego zobrazowania guza oraz oceny stopnia zaawansowania należy wykonać tomografię komputerową (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) jamy brzusznej i miednicy mniejszej (lokalizacja guza i stosunek do narządów sąsiednich, ocena: węzłów regionalnych chłonnych, czopa z komórek nowotworowych w układzie żylnym, patologii nadnercza, ew. zmian przerzutowych do innych narządów, w tym do wątroby). W przypadku objawów klinicznych sugerujących chorobę przerzutową wykonuje się dodatkowe szczegółowe badania, jak TK głowy, jeśli występują objawy ze strony centralnego układu nerwowego lub scyntyografię w sytuacji bólów kostnych.

Obecnie podstawą leczenia RCC, u osób spełniających odpowiednie wymogi, jest nefrektomia częściowa lub całkowita. **Przejawem agresywności RCC jest wystąpienie wznowy miejscowej** i postępowaniem zasadniczym w takim przypadku jest jej wycięcie. Ma ono także zastosowanie w odniesieniu do **przerzutów odległych**, jeśli są resekcyjne. W razie **uogólnienia choroby stosuje się leczenie systemowe**:

- interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) mający obecnie zastosowanie marginalne, wyłącznie u wybranych chorych na jasnonabłonkowego raka z przerzutami ograniczonymi do płuc,
- interleukina 2 (IL-2) jest obarczona większym ryzykiem działań niepożądanych niż IFN- $\alpha$ , stosowana u chorych, u których nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne,
- leki hamujące angiogenezę m.in. z grupy inhibitorów kina tyrozynowych TKI (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor) i inhibitorów kinazy ssaków mTOR (ang. mammalian Target Of Rapamycin)

Źródło: PNM 2012, Didkowska 2011

### Rokowanie

W celu określenia rokowania rozsianego raka nerki wyodrębniono 5 niekorzystnych czynników rokowniczych zebranych w tzw. skali MSKCC (ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Należą do nich:

- stan sprawności wg. Karnofskiego <80%,
- poziom LDL > 1,5xULN,
- niedokrwistość (poziom hemoglobiny <LLN),
- poziom skorygowanego wapnia > 10 mg / dl,
- czas od pierwotnego rozpoznania < 12 miesięcy.

W zależności od liczby w/w czynników chorych kwalifikuje się do 3 grup: o korzystnym, pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Tabela poniżej przedstawia definicje poszczególnych grup i dane na temat przeżycia w zależności od klasyfikacji do nich.

Tabela 6. Mediana czasu przeżycia wg grup rokowniczych w skali MSKCC

Rokowanie	Definicja – suma czynników ryzyka	Mediana czasu przeżycia
Korzystne	0	20 miesięcy
Pośrednie	1-2	10 miesięcy
Niekorzystne	≥ 3	4 miesiące

Istotnie jest właściwe sklasyfikowanie chorego do określonej grupy, gdyż ma wpływ na wybór odpowiedniego leczenia systemowego.

Generalnie, u chorych ze zdiagnozowanym zaawansowanym etapem choroby, tj. w sytuacji wystąpienia wznowy lub przerzutów, intencją leczenia systemowego opisanego powyżej jest raczej wydłużenie przeżycia i/lub jakości życia, a nie wyleczenie.

Źródło: PTO 2013, OT-4351-2/2013, <http://www.mdcalc.com/>

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku analizy wystąpiono do NFZ i ekspertów klinicznych z prośbą o dane na temat liczebności populacji wnioskowanej. Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w II linii leczenia z rozbiem na poszczególne substancje czynne przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w II linii leczenia z rozbiem na poszczególne substancje czynne (uwaga – wg przedmiotowego programu pazopanib może być także stosowany w I linii, wg danych NFZ również sorafenib może być stosowany w I linii, aczkolwiek nie mówi o tym wprost w/w program)

Rok	Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”			
	ewerolimus	sorafenib	pazopanib	aksytynib
2012 r.*	325	114	-	-
2013 r.	483	161	225	-
2014 r.	498	112	433	97
2015 r.	498	101	450	222
2016 r.**	323	85	382	182

\* dane za rok 2012 obejmują miesiące lipiec-grudzień

\*\* dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń-czerwiec

Niwolumab będzie potencjalnie podawany zamiast ewerolimusu oraz aksytynibu (II linia po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów) lub także – w mniejszym stopniu – sorafenibu czy pazopanibu (II linia po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa), przy czym pacjenci już przyjmujący te substancje, tj. ewerolimus, aksytynib, sorafenib i pazopanib, nie będą przechodzić na niwolumab, ponieważ program nie zakłada możliwości leczenia w III linii. Argumenty przemawiające za takim wyborem zaprezentowano w rozdziale 3.6. niniejszej AWA.

Z kolei ankietowani przez analityków Agencji eksperci nie wypowiedzieli się jednoznacznie w przedmiotowej sprawie lub nie wypowiedzieli się w ogóle.

### 3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej stosowanej w leczeniu zaawansowanego raka nerki:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- European Association of Urology (EAU),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- American Society of Clinical Oncology (ASCO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO),
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM),
- Alberta Health Services (AHS),
- Society for Diagnosis and Therapy of Haematological and Oncological Diseases (DGHO).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.10.2016 r. W związku z faktem, iż niwolumab został zarejestrowany w EU we wnioskowanym wskazaniu dopiero w roku 2016, a w USA pod koniec listopada 2015 roku, wyszukiwanie ograniczono do najnowszych publikacji (wydanych w roku 2016). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Pomimo tego, że pierwsza linia leczenia RCC nie jest przedmiotem niniejszej AWA, informacje na jej temat zostały przedstawione poniżej ze względu na fakt, że wg obowiązującego obecnie programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” oraz proponowanego dla niwolumabu, zastosowanie danej terapii w I linii determinuje, jaka terapia może być zastosowana w II linii.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b> 2016 USA</p>	<p><b>Leczenie podstawowe zaawansowanego raka nerki – <u>nawrót lub w stopniu IV nienadający się do resekcji</u> – rak z przeważającym komponentem <u>jasnokomórkowym</u></b> <u>Pierwsza linia terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne [2A] lub</li> <li>• pazopan b [1; preferowany] lub</li> <li>• sunitynib [1; preferowany] lub</li> <li>• bewacyzumab + IFN [1] lub</li> <li>• temsyrolimus [1 dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, 2B dla wybranych pacjentów z innych grup ryzyka] lub</li> <li>• aksytynib [2A] lub</li> <li>• wysoka dawka IL-2 (pacjenci z doskonałym stanem sprawności i prawidłową czynnością organów) [2A]</li> <li>• sorafenib dla wybranych pacjentów [2A] lub</li> <li>• najlepsza terapia wspierająca* [2A].</li> </ul> <p><u>Druga linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne [2A] lub</li> <li>• kabozantynib [1; preferowany] lub</li> <li>• <b>niwolumab</b> [1; preferowany] lub</li> <li>• aksytynib [1] lub</li> <li>• lenwatynib + ewerolimus [1] lub</li> <li>• ewerolimus [2A] lub</li> <li>• pazopan b [2A] lub</li> <li>• sorafenib [2A] lub</li> <li>• sunitynib [2A] lub</li> <li>• bewacyzumab [2B] lub</li> <li>• wysoka dawka IL-2 (pacjenci z doskonałym stanem sprawności i prawidłową czynnością organów) [2B]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje											
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• temsylolimus [2B]</li> <li>• najlepsza terapia wspierająca* [2A].</li> </ul> <p>* w skład najlepszej terapii wspierającej może wchodzić: paliatywna radioterapia, metastazektomia, bisfosfoniany, inhibitory RANKL.</p> <p>Komentarz analityka AOTMiT:</p> <p>W porównaniu z poprzednią wersją wytycznych usunięto z zalecanych terapii drugiej linii podział na „po terapii antyangiogennej” oraz „po terapii cytokinowej”. Niwolumab oraz kabozantynib otrzymały dopisek „preferowany”.</p> <p><i>Poziomy rekomendacji:</i></p> <p><i>Kategoria 1: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych wysokiego poziomu, uzyskano jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2A: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2B: rekomendacje na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p>											
<p><b>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016, Europa</b></p>	<p><b>Leczenie przerzutowego raka nerki – rak z przeważającym komponentem jasnokomórkowym</b></p> <p><u>Pierwsza linia leczenia</u></p> <table border="1" data-bbox="363 685 1426 875"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 685 895 730">Korzystne lub pośrednie rokowanie</th> <th data-bbox="895 685 1426 730">Niekorzystne rokowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 730 895 875"> Leczenie standardowe: sunitynib [I,A];  bewacyzumab + IFN-α [I,A]; pazopanib [I,A]  Leczenie alternatywne: wysoka dawka IL-2 [III, C];  sorafenib [II,B]; bewacyzumab + niska dawka IFN-α [III,A] </td> <td data-bbox="895 730 1426 875"> Leczenie standardowe: temsylolimus [II,A]  Leczenie alternatywne: sunityn b [II,B]; sorafen b [III,B]; pazopanib [III, B] </td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Druga linia leczenia</u></p> <table border="1" data-bbox="363 916 1426 1081"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 916 895 960">Po terapii cytokinowej</th> <th data-bbox="895 916 1426 960">Po terapii z wykorzystaniem TKI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 960 895 1081"> Leczenie standardowe: aksytynib [II,A]; sorafenib [I,A]; pazopanib [II,A]  Leczenie alternatywne: sunityn b [III,A] </td> <td data-bbox="895 960 1426 1081"> Leczenie standardowe: <b>niwolumab [I,A]</b>, kabozantynib [I,A]  Leczenie alternatywne: aksytynib [II,B], ewerolimus [II,B], sorafenib [III,B] </td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Poziomy dowodu naukowego:</i></p> <p><i>I – wymaga przynajmniej jednego dużego dobrej jakości badania RCT lub metaanalizy homogenicznych badań RCT,</i></p> <p><i>II – wymaga jednego małego badania RCT lub kilku dużych badań RCT (o mniejszej wiarygodności) lub metaanalizy badań randomizowanych lub badań heterogenicznych,</i></p> <p><i>III – wymaga badań kohortowych,</i></p> <p><i>IV – wymaga retrospektywnych badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi; (silnie zalecane),</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; (ogólnie zalecane),</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub niekorzystnymi aspektami (tj. działaniami niepożądanymi, kosztami terapii ...); (rekomendacja opcjonalna).</i></p>	Korzystne lub pośrednie rokowanie	Niekorzystne rokowanie	Leczenie standardowe: sunitynib [I,A]; bewacyzumab + IFN-α [I,A]; pazopanib [I,A] Leczenie alternatywne: wysoka dawka IL-2 [III, C]; sorafenib [II,B]; bewacyzumab + niska dawka IFN-α [III,A]	Leczenie standardowe: temsylolimus [II,A] Leczenie alternatywne: sunityn b [II,B]; sorafen b [III,B]; pazopanib [III, B]	Po terapii cytokinowej	Po terapii z wykorzystaniem TKI	Leczenie standardowe: aksytynib [II,A]; sorafenib [I,A]; pazopanib [II,A] Leczenie alternatywne: sunityn b [III,A]	Leczenie standardowe: <b>niwolumab [I,A]</b> , kabozantynib [I,A] Leczenie alternatywne: aksytynib [II,B], ewerolimus [II,B], sorafenib [III,B]			
Korzystne lub pośrednie rokowanie	Niekorzystne rokowanie											
Leczenie standardowe: sunitynib [I,A]; bewacyzumab + IFN-α [I,A]; pazopanib [I,A] Leczenie alternatywne: wysoka dawka IL-2 [III, C]; sorafenib [II,B]; bewacyzumab + niska dawka IFN-α [III,A]	Leczenie standardowe: temsylolimus [II,A] Leczenie alternatywne: sunityn b [II,B]; sorafen b [III,B]; pazopanib [III, B]											
Po terapii cytokinowej	Po terapii z wykorzystaniem TKI											
Leczenie standardowe: aksytynib [II,A]; sorafenib [I,A]; pazopanib [II,A] Leczenie alternatywne: sunityn b [III,A]	Leczenie standardowe: <b>niwolumab [I,A]</b> , kabozantynib [I,A] Leczenie alternatywne: aksytynib [II,B], ewerolimus [II,B], sorafenib [III,B]											
<p><b>European Association of Urology (EAU) 2016, Europa</b></p>	<p><b>Leczenie przerzutowego raka nerki</b></p> <p>Aktualizacja zaleceń dotyczących <u>drugiej linii leczenia</u> RCC po terapii VEGF</p> <table border="1" data-bbox="363 1473 1442 1686"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 1473 539 1518">Pierwsza linia</th> <th data-bbox="539 1473 788 1518">Druga linia</th> <th data-bbox="788 1473 1442 1518">Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1518 539 1686" rowspan="4">sunitynib, pazopanib</td> <td data-bbox="539 1518 788 1563"><b>niwolumab</b> [LE 1a]</td> <td data-bbox="788 1518 1442 1563">rekomendowany z korzystnym wpływem na OS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1563 788 1608">kabozantynib [LE 1a]</td> <td data-bbox="788 1563 1442 1608" rowspan="2">rekomendowany bez wpływu na OS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1608 788 1653">aksytynib [LE 2a]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1653 788 1686">ewerolimus [LE 2a]</td> <td data-bbox="788 1653 1442 1686">rekomendowany w przypadku braku innych opcji terapeutycznych</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Poziomy dowodów naukowych</i></p> <p><i>1a – Przegląd systematyczny (metaanaliza) badań RCT z wynikami z indywidualnych (homogenicznych) badań.</i></p> <p><i>1b – RCT dobrej jakości.</i></p> <p><i>2a – Przegląd systematyczny badań kohortowych lub CCS (case-control studies) z wynikami z indywidualnych (homogenicznych) badań.</i></p> <p><i>2b – RCT gorszej jakości lub badania kohortowe lub CCS.</i></p> <p><i>2c – Badania opisowe lub podsumowania wyników.</i></p> <p><i>3 – Badania kohortowe lub CCS o niskiej jakości.</i></p> <p><i>4 – Opinia eksperta lub ogólnie akceptowane postępowanie.</i></p>	Pierwsza linia	Druga linia	Uwagi	sunitynib, pazopanib	<b>niwolumab</b> [LE 1a]	rekomendowany z korzystnym wpływem na OS	kabozantynib [LE 1a]	rekomendowany bez wpływu na OS	aksytynib [LE 2a]	ewerolimus [LE 2a]	rekomendowany w przypadku braku innych opcji terapeutycznych
Pierwsza linia	Druga linia	Uwagi										
sunitynib, pazopanib	<b>niwolumab</b> [LE 1a]	rekomendowany z korzystnym wpływem na OS										
	kabozantynib [LE 1a]	rekomendowany bez wpływu na OS										
	aksytynib [LE 2a]											
	ewerolimus [LE 2a]	rekomendowany w przypadku braku innych opcji terapeutycznych										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – rekomendacja oparta na badaniach klinicznych dobrej jakości i skierowanych na konkretne zalecenia, w tym przynajmniej jedno badanie RCT.</i></p> <p><i>B – rekomendacja oparta na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, jednak brak badań RCT.</i></p> <p><i>C – rekomendacja wydana mimo braku odpowiednich badań klinicznych dobrej jakości.</i></p>

Wyszukane wytyczne wskazują, że leczenie systemowe u pacjentów chorych na zaawansowanego/przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki opiera się na terapii cytokinowej (IFN- $\alpha$  i IL-2) oraz leczeniu z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie: inhibitorach receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI – sunitynib, pazopanib, sorafenib, aksytynib, kabozantynib), inhibitorach kinazy serynowo-treoninowej (mTOR – temsyrolimus, ewerolimus), przeciwciałach monoklonalnych anty-VEGF (bewacyzumab) oraz przeciwciałach monoklonalnych z klasy immunoglobulin (niwolumab).

W ramach I linii leczenia obydwie wytyczne są zgodne co do silnej rekomendacji dla stosowania sunitynibu i pazopanibu oraz także bewacyzumab + IFN. Wśród interwencji I linii terapii wymieniono również IL-2, sorafenib, aksytynib, przy czym są to interwencje przeważnie opcjonalne, często o niższym poziomie rekomendacji lub jakości dowodów, również stosowane jako terapia standardowa, ale u wybranych grup pacjentów. Należy podkreślić, że dla grupy pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg MSKCC wytyczne jednoznacznie rekomendują temsyrolimus.

W ramach II linii leczenia wytyczne amerykańskie NCCN z 2016 r. rekomendują kabozantynib, niwolumab (jako preferowane interwencje) oraz aksytynib i lenwatynib + ewerolimus niezależnie od przyjmowanej wcześniej terapii jako leczenie II linii. Alternatywnie (rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu) pacjenci przyjmować mogą także: ewerolimus, pazopanib, sorafenib, sunitynib, bewacyzumab, IL-2 lub temsyrolimus. Wytyczne europejskie ESMO z 2016 r. dotyczące poszczególnych interwencji zależne są natomiast od rodzaju terapii otrzymanej w ramach pierwszej linii leczenia, tj. terapii TKI lub cytokinowej. W przypadku poprzedniej terapii TKI rekomendowane jest jako leczenie standardowe II-linii: niwolumab i kabozantynib, a za alternatywę zostały uznane: aksytynib, ewerolimus, sorafenib. Natomiast dla pacjentów po leczeniu terapią cytokinową wytyczne zalecają jako stosowanie aksytynibu, sorafenibu, pazopanibu lub jako opcja alternatywna – sunitynib. Z kolei najnowsze zalecenia wydane przez EAU w 2016 roku, w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii opartej na VEGF rekomendują w pierwszej kolejności niwolumab.

#### Komentarz analityka AOTMiT:

Sunitynib jest uznawany za jedną z opcji terapeutycznych w drugiej linii leczenia zarówno w rekomendacji NCCN 2016 jak i ESMO 2016. Zapis ten jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego leków zawierających sunitynib (gdzie nie ma ograniczenia linii stosowania leku), jednak zgodnie z zapisami aktualnie funkcjonującego w Polsce programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” sunitynib może być refundowany w tym programie jedynie w przypadku podawania go w pierwszej linii leczenia.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 4 z nich, z których jedna nie została dopuszczona do dalszych prac decyzją Prezesa Agencji.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski - Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Ida Cedrych - Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Beata Jagielska - Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Informacje na temat liczby chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego, którzy otrzymują leczenie drugiej linii po wcześniejszym stosowaniu wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym oraz	Wskazanie: zaawansowany RCC po wcześniejszym leczeniu antyangiogennym	
		„Technologie medyczne: aksytyn b (50%), ewerolimus (50%)”	„Technologie medyczne: aksytynib (50%), ewerolimus (50%), BSC (20%).”
		Wskazanie: zaawansowany RCC po wcześniejszej immunoterapii opartej na interferonie alfa	

<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski - Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b>	<b>Dr n. med. Ida Cedrych - Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>	<b>Dr n. med. Beata Jagielska - Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>
	immunoterapii posiada Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia."	„Technologie medyczne: sorafenib (80%), pazopanib (20%).”	„Technologie medyczne: sorafenib (<1%), pazopanib (<1%), BSC (20%).”
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej <b>najprawdopodobniej zostaną zastąpione</b> przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„Niwolumab zastąpi – częściowo – stosowanie ewerolimusu i aksyтынibu.”	„Obserwacja”	„W drugim rzucie leczenia jest dostępna terapia oparta o aksyтынib i ewerolimus. Obie terapie mogą być częściowo zastąpione przez terapię wnioskowaną”.
<b>Najtańsze</b> technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Informacje na temat kosztów leczenia drugiej linii chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego posiada Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia.”	„Obserwacja”	„Najlepsze leczenie wspomagające – BSC”.
Technologie uważane za <b>najszybsze</b> wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Obecnie najskuteczniejsze leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego polega na stosowaniu ewerolimusu lub aksyтынibu.”	„Sekwencja leczenia: Inhibitory TKI – Inhibitory TKI → Ewerolimus”	„Obecnie należy uznać jako terapie najskuteczniejsze w drugim rzucie leczenia leczenie aksyтынibem i ewerolimusem”.

[źródło: stanowiska ekspertów]

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 110), w rozważanym wskazaniu w odniesieniu do pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: aksyтынib, sorafenib, pazopanib i ewerolimus (w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”). Taka sama sytuacja miała miejsce w odniesieniu do Obwieszczenia z 25 kwietnia 2016 roku, aktualnego na czas opracowywania przez wnioskodawcę analiz (OMZ 25.04.2016).

Szczegółowe dane na podstawie obwieszczenia z 25 października 2016 roku przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”**

<b>Nazwa, postać i dawka leku</b>	<b>Opak.</b>	<b>Kod EAN</b>	<b>UCZ [PLN]</b>	<b>CHB [PLN]</b>	<b>WLF [PLN]</b>	<b>PO</b>	<b>WDŚ [PLN]</b>
<b>Aksyтынib</b>							
Inlyta, tabl. powł., 1 mg	56 tabl.	5909991004439	3 448,44	3 620,86	3 620,86	bezpłatny	0,00
Inlyta, tabl. powł., 5 mg	56 tabl.	5909991004460	17 236,80	18 098,64	18 098,64	bezpłatny	0,00
<b>Ewerolimus</b>							
Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990711567	12 088,44	12 692,86	12 692,86	bezpłatny	0,00
Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990711598	16 159,18	16 967,14	16 967,14	bezpłatny	0,00
<b>Pazopanib</b>							
Votrient, tabl. powł., 200 mg	30 tabl.	5909990764877	2 980,80	3 129,84	3 129,84	bezpłatny	0,00
Votrient, tabl. powł., 200 mg	90 tabl.	5909990764884	8 942,40	9 389,52	9 389,52	bezpłatny	0,00
Votrient, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909990764891	5 961,60	6 259,68	6 259,68	bezpłatny	0,00
Votrient, tabl. powł., 400 mg	60 tabl.	5909990764907	11 923,2	12 519,36	12 519,36	bezpłatny	0,00
<b>Sorafenib</b>							
Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	5909990588169	15 659,73	16 442,72	16 442,72	bezpłatny	0,00

**UCZ** – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **WLF** – wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zapisy Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. (OMZ 25.10.2016) oraz aktualnego na dzień opracowywania przez wnioskodawcę analiz Obwieszczenia z dnia 25 kwietnia 2016 r. (OMZ 25.04.2016) wskazują także, że w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu C64 stosować można klasyczne leki chemioterapeutyczne – w ramach Katalogu Chemioterapii. Należą do nich m.in.: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, thiotepa, topotekan, winblastyna, winkrystyna czy winorelbina. Ponadto, dane uzyskane z NFZ za lata 2012-2016 wskazują, że spora część pacjentów z rozpoznaniem C64 rzeczywiście powyższe otrzymywała. Dostępne dane sugerują zatem, że takie terapie mogą być stosowane np. u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC – dla takich osób nie jest przewidziane żadne leczenie technologiami bardziej innowacyjnymi w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Wyjątek stanowi temsyrolimus w I linii leczenia, jakkolwiek ten został objęty refundacją dopiero począwszy od listopada br.



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Komparatory wskazane w analizach wnioskodawcy

Komparator	
Terapie uwzględnione w analizach wnioskodawcy	
	<b>Uzasadnienie wnioskodawcy</b>
<p>- ewerolimus u pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC uwzględniony w każdej z analiz – AKL, AE i AWB</p> <p>- aktytynib u pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC uwzględniony jedynie w AWB</p> <p>- terapia paliatywna u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC uwzględniona jedynie w AWB</p>	<p>„Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny w Polsce należy stwierdzić, iż <b>aktytynib</b> oraz <b>ewerolimus</b> mogą być rozważane jako potencjalne komparatory dla niwolumabu, przy czym wyniki dostępnych danych sprzedażowych wskazują, iż ewerolimus stanowi obecnie najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej. Według własnych oszacowań całkowita liczba pacjentów z RCC leczonych ewerolimusem w 2015 roku wynosiła 482, zaś aktytynib w tym samym czasie otrzymywało 182 chorych.”</p> <p>„Ocena dostępności dowodów naukowych, przeprowadzona w oparciu o informacje zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych, wytycznych praktyki klinicznej oraz opracowaniach wtórnych wskazuje, iż niwolumab może być porównany w sposób bezpośredni jedynie z <b>ewerolimusem</b> w oparciu o randomizowane badanie kliniczne 3 fazy. Z kolei ocena względem <b>aktytynibu</b> wymagałaby przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez szereg komparatorów (niwolumab vs ewerolimus vs placebo vs sorafenib vs aktytynib) w oparciu o badania o dużym stopniu heterogeniczności w odniesieniu do populacji, stosowanych terapii poprzedzających oraz leczenia dodatkowego. Taki rodzaj porównania w oparciu o łańcuch komparatorów dodatkowych prowadzi do akumulacji niepewności oszacowań na poszczególnych etapach analizy, zaś brak możliwości utworzenia sieci porównań uniemożliwia ocenę spójności (ang.: consistence) wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami. Tym samym, porównanie pośrednie pomiędzy niwolumabem oraz aktytynibem należy uznać za niewskazane, gdyż oszacowania efektywności względnej uzyskane w jego wyniku charakteryzowałyby się niską wiarygodnością i mogłyby prowadzić do nieprawidłowego wnioskowania.”</p> <p>„Mając na uwadze powyższe, w ramach analiz HTA komparatorem dla niwolumabu będzie <b>ewerolimus</b>, który stanowi opcję rekomendowaną przez dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej, jest dostępny nieodpłatnie i jest najczęściej stosowaną opcją w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, a dostępne dowody naukowe pozwalają na bezpośrednie porównanie obu opcji na podstawie badania o wysokiej wiarygodności (RCT), co ogranicza ryzyko niewłaściwego wnioskowania. Dodatkowo, za uwzględnieniem leku ewerolimus jako komparatora w analizach HTA przemawia fakt, iż w warunkach polskich, przy uwzględnieniu standardowego dawkowania, jest to opcja tańsza w porównaniu z aktytyn b. Ponadto należy podkreślić, że w świetle aktualnej wiedzy medycznej skuteczność <b>aktytynibu</b> nie różni się od skuteczności ewerolimusu, co przy uwzględnieniu niższych kosztów terapii tego ostatniego sprawia, że wybór ewerolimusu jako komparatora jest jednocześnie podejściem konserwatywnym.”</p>
	<b>Komentarz oceniającego</b>
	<p>Uznanie <b>ewerolimusu</b> za komparator pierwszego wyboru dla niwolumabu na rozpatrywanym etapie leczenia u pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC jest zasadne. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie jest wykluczone zastosowanie w Polsce u takich pacjentów refundowanych m.in. <b>aktytynibu</b>, a także <b>sorafenibu i pazopanibu</b>. Brak danych klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednie lub proste pośrednie (tj. poprzez jeden wspólny komparator) interwencji ocenianej i komparatora nie zmienia faktu, że istnieje kilka alternatyw dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu, względem których nie wiadomo, czy jest on czy nie jest efektywniejszy.</p> <p>Brak przy tym spójności pomiędzy AKL i AE a AWB – ta ostatnia jako komparator w przypadku pacjentów o korzystnym i pośrednim rokowaniu wg skali MSKCC wymienia nie ty ko ewerolimus, ale również aktytyn b, a w przypadku pacjentów o niekorzystnym rokowaniu wg tej skali – terapię paliatywną. W związku z powyższym aktytynib i terapia paliatywna, wykorzystywane do szacowania liczebności populacji docelowej, a w konsekwencji kosztów objęcia refundacją niwolumabu w ramach AWB nie zostały przez wnioskodawcę poddane ocenie ani klinicznej ani ekonomicznej.</p>

Terapie nieuwzględnione w analizach	
sorafenib i pazopanib u pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC	<b>Uzasadnienie wnioskodawcy</b>
	„Błędem jest stwierdzenie, iż na rozpatrywanym etapie leczenia nie jest wykluczone zastosowanie sorafenibu i pazopanibu jako technologii alternatywnych dla niwolumabu. Kryteria włączenia sorafenibu i pazopanibu do aktualnego programu lekowego wymagają bowiem udokumentowanego stwierdzenia niepowodzenia wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowanego przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa. Dodatkowo pazopanib można również stosować w 1 linii leczenia RCC. Tym samym ani sorafenib ani pazopanib nie mogą być stosowane w populacji docelowej, tj. u osób, które w 1 linii leczenia otrzymały terapię antyangiogenną. <b>Podobnie <u>populacja docelowa dla niwolumabu zdefiniowana we wniosku nie obejmuje chorych, którzy leczyli się interferonem w ramach terapii inicjującej, ani też leczenia 1-liniowego.</u></b> ”
	<b>Komentarz oceniającego</b>
	<p>Analitycy agencji nie zgadzają się z twierdzeniem wnioskodawcy, jakoby sorafenib i pazopanib zdecydowanie nie były potencjalnymi komparatorami dla niwolumabu w populacji pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, po niepowodzeniu terapii cytokinami. Zauważyć należy, że zapisy obecnie obowiązującego i proponowanego dla niwolumabu programu lekowego dopuszczają leczenie takich osób. Jakkolwiek, dostępne dla analityków dane uzyskane z NFZ oraz opinii ekspertów nie pozwalają na oszacowanie dokładnej wielkości tak zdefiniowanej populacji.</p> <p>Wydaje się natomiast, że pacjenci stosujący w ramach pierwszej linii cytokiny nie stanowią znacznej grupy w porównaniu do osób stosujących 1 liniowe leczenie antyangiogenne w ramach obecnie funkcjonującego programu – wskazują na to m.in. polskie wytyczne Stec 2014.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego <b>sunitynib, pazopanib lub sorafenib</b> , stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania rekrutujące pacjentów wcześniej nieleczonych,</li> <li>• Badania rekrutujące wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu immunoterapii.</li> </ul>	Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego zawężają populację bardziej niż kryterium włączenia do przeglądu. Pewne wątpliwości budzi wyłączenie badań, w których rekrutowano wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu immunoterapii, skoro zarówno obowiązujący jak i wnioskowany program dopuszczają leczenie takich pacjentów w drugiej linii.
Interwencja	Niwolumab (Opdivo)	Badania, w których niwolumab podawano w dawce niezgodnej z ChPL.	–
Komparatory	Ewerolimus (Afinitor)	–	Opisane w dziale 3.6.
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS) – pierwszorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul> </li> <li>• Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>• Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresja choroby (PD)</li> <li>• Stabilna choroba (SD)</li> <li>• Jakość życia (FKSI-DRS)</li> </ul> </li> </ul> <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane ogółem,</li> <li>• Działania niepożądane związane z leczeniem</li> <li>• Działania niepożądane w 3 lub 4. stopniu nasilenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane prowadzące do zakończenia badania</li> <li>• Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia</li> </ul> </li> </ul>	Prace ukierunkowane wyłącznie na ocenę wyników badań laboratoryjnych.	Standardowo w badaniach klinicznych mowa o zdarzeniach, a nie działaniach niepożądanych
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne,</li> <li>• Przeglądy systematyczne i metaanalizy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy niesystematyczne, prace pogładowe,</li> <li>• Badania nierandomizowane i opisowe.</li> </ul>	–
Stan publikacji	Publikacje dostępne w postaci pełnotekstowej.	Prace dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.	–

Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.	Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.	–
---------------	---	--	---

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz w następujących bazach danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji onkologicznych (PTO, EAU, NCCN, CKCF, ESMO, SEOM),
- strony producentów leków (BMS, Novartis Europharm, Pfizer).

Wyszukiwanie przeprowadzono w lutym 2016 r. W dniu 27 maja przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjne głównych baz informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych doniesień spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W trakcie przeszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a.

Ostatecznie, do analizy włączono 4 publikacje, które dotyczyły 1 badania RCT, w którym oceniano niwolumab vs ewerolimus – badanie CheckMate 025 (Motzer 2015, Motzer 2015 protocol, Motzer 2015 suppl, SPC<sup>4</sup>). Do analizy włączono też 5 opracowań wtórnych dedykowanych ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu zaawansowanego RCC (Aoun 2015, Barbee 2015, Minguet 2015, Chen 2016 i Malouf 2016).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 3-4.10.2016 r., w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne. Zidentyfikowano jedną dodatkową publikację, Cella 2016, spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowaną po złożeniu wniosku refundacyjnego. Jest to publikacja dotycząca jakości życia ocenianego w badaniu CheckMate 025.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie CheckMate 025 zaprojektowano jako wielośrodkową, otwartą, randomizowaną próbę kliniczną, przeprowadzoną w schemacie 2 grup równoległych. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST, leczeni jednym (72% badanych pacjentów) lub dwoma (28% badanych pacjentów) lekami antyangiogennymi. Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%). Zgodnie z informacją zawartą w publikacji grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, co świadczy o skuteczności randomizacji. Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu niwolumabu oraz 411 w ramieniu ewerolimusu.

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił niwolumab podawany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w postaci 60-minutowego wlewu dożylnego, który porównywano z ewerolimusem podawanym doustnie w dawce

<sup>4</sup> SPC jest to odpowiednik Charakterystyki Produktu Leczniczego opracowanej przez FDA (w Stanach Zjednoczonych pod nazwą angielską „Label”).

10 mg/dobę. Modyfikacja dawkowania dozwolona była wyłącznie w grupie EWE – dawkę tego leku w zależności od sytuacji (np. wystąpienie efektów ubocznych) można było redukować. Natomiast w obu grupach – EWE i NWB – podanie leku można było odłożyć w czasie. Minimalny okres interwencji w badaniu wynosił 14 miesięcy, natomiast nie określono maksymalnego okresu interwencji, leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu bądź też wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Generalnie, protokół badania pozwalał na kontynuowanie leczenia nawet po progresji, o ile w opinii lekarza prowadzącego pacjent odnosił korzyści z takiego postępowania, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii. Szczegółową charakterystykę odnalezionego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy – badanie CheckMate 025

<b>Badanie CHECKMATE 025 (Motzer 2015)</b> Źródło finansowania: Bristol-Myers-Squibb																													
Metodyka	Populacja																												
<p>Wieloośrodkowe (146 ośrodków), międzynarodowe (24 kraje – Ameryka, Europa, w tym Polska, Australia, Azja), randomizowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> blokowa (wielkość bloku 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region, kryteria prognostyczne MSKCC i liczbę wcześniejszych terapii antyangiogennych</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 726/821 (88%).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Przyczyny</th> <th style="text-align: center;">NWB N=410</th> <th style="text-align: center;">EWE N=411</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>progresja choroby</td> <td style="text-align: center;">285 (70%)</td> <td style="text-align: center;">274 (67%)</td> </tr> <tr> <td>toksyczność leku</td> <td style="text-align: center;">35 (9%)</td> <td style="text-align: center;">53 (13%)</td> </tr> <tr> <td>AE niezwiązane z terapią</td> <td style="text-align: center;">9 (2%)</td> <td style="text-align: center;">14 (3%)</td> </tr> <tr> <td>prośba o zakończenie terapii</td> <td style="text-align: center;">5 (1%)</td> <td style="text-align: center;">17 (4%)</td> </tr> <tr> <td>wycofanie zgodny na udział w badaniu</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">8 (2%)</td> </tr> <tr> <td>brak compliance</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>niespełnienie kryteriów włączenia</td> <td style="text-align: center;">2 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> </tr> <tr> <td>inne</td> <td style="text-align: center;">5 (1%)</td> <td style="text-align: center;">12 (3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa <b>Czas trwania badania:</b> 22.10.2012 – 11.03.2014 <b>Typ analizy:</b> ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo) <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>			Przyczyny	NWB N=410	EWE N=411	progresja choroby	285 (70%)	274 (67%)	toksyczność leku	35 (9%)	53 (13%)	AE niezwiązane z terapią	9 (2%)	14 (3%)	prośba o zakończenie terapii	5 (1%)	17 (4%)	wycofanie zgodny na udział w badaniu	1 (<1%)	8 (2%)	brak compliance	1 (<1%)	-	niespełnienie kryteriów włączenia	2 (<1%)	1 (<1%)	inne	5 (1%)	12 (3%)
Przyczyny	NWB N=410	EWE N=411																											
progresja choroby	285 (70%)	274 (67%)																											
toksyczność leku	35 (9%)	53 (13%)																											
AE niezwiązane z terapią	9 (2%)	14 (3%)																											
prośba o zakończenie terapii	5 (1%)	17 (4%)																											
wycofanie zgodny na udział w badaniu	1 (<1%)	8 (2%)																											
brak compliance	1 (<1%)	-																											
niespełnienie kryteriów włączenia	2 (<1%)	1 (<1%)																											
inne	5 (1%)	12 (3%)																											
<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul> <p><b>Pozostałe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji</li> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie</li> <li>• stabilizacja choroby</li> <li>• progresja choroby</li> <li>• jakość życia</li> <li>• związek między ekspresją PD-L1 a całkowitym przeżyciem,</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>																													
<b>Interwencje</b>		<b>Liczebność</b>																											
niwolumab (NWB) 3 mg/kg m.c. 60-min infuzja co 2 tygodnie		<b>n = 410</b>																											
ewerolimus (EWE) 10 mg/dzień, doustnie		<b>n = 411</b>																											
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia																												
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>2. Histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokomórkowym)</li> <li>3. Objawy choroby mierzalne za pomocą skali RECIST</li> <li>4. Wcześniejsze leczenie 1 lub 2 inh bitorami VEGFR (terapia antyangiogenna)</li> <li>5. Wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią)</li> <li>6. Progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia oraz w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>7. Stan sprawności wg Karnofsky'ego <math>\geq 70\%</math> w momencie rozpoczęcia badania</li> <li>8. Tkanka nowotworowa musi zostać pobrana od pacjenta do badań porównawczych</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>2. Wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR</li> <li>3. Stan zdrowia wymagający leczenia glikokortykoidami (dawka równoważna z <math>&gt;10</math> mg prednizolonu dziennie)</li> <li>4. Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem pacjentów z T1DM, bielactwa, szczątkowej niedoczynności tarczycy, łuszczycy niewymagającej terapii systemowej, lub innych chorób, które nie są obciążone ryzykiem nawrotu)</li> <li>5. Jakakolwiek choroba wymagająca leczenia kortykosterydami (<math>&gt;10</math> mg prednizolonu lub ekwiwalentu) lub inne leczenie immunosupresyjne na 14 dni przed zażyciem pierwszej dawki preparatu</li> <li>6. Niekontrolowana niewydolność nadnerczy</li> <li>7. Przewlekła choroba wątroby</li> <li>8. Wcześniejszy nowotwór złośliwy w okresie uprzednich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych wyleczalnych guzów)</li> <li>9. Wynik pozytywny na HIV w wywiadzie lub nabyty AIDS</li> <li>10. Pozytywny wynik testu na HBV lub HCV wskazujący na aktywną ostrą/przewlekłą infekcję</li> <li>11. Współistnienie schorzeń, które w opinii badacza zwiększają ryzyko związane z udziałem w badaniu</li> <li>12. Wcześniejsze leczenie substancjami hamującymi aktywność limfocytów T</li> <li>13. Poważna operacja (np. nefrektomia) w czasie krótszym niż 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, drobna operacja w czasie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>14. Terapia przeciwnowotworowa w okresie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku (28 dni dla bewacyzumabu) lub terapia paliatywna lub radioterapia ogniskowa</li> <li>15. Obecność jakichkolwiek objawów toksyczności związanych z uprzednią terapią</li> <li>16. Zażywanie leków wpływających na inhibicję CYP3A4 lub Pgp</li> <li>17. Obecność zaburzeń wchłaniania substancji odżywczych, choroby żołądkowo-jelitowe, chirurgia przewodu pokarmowego</li> </ol>																												

9. Poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub $\text{CrCl} \geq 40$ ml/min	18. Wyniki oznaczeń biochemicznych na 14 dni przed randomizacją: $\text{WBC} < 2000/\mu\text{l}$ , $\text{neutrofile} < 1500/\mu\text{l}$ , $\text{płytki krwi} < 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , $\text{Hb} < 9,0 \text{g/dl}$ , $\text{AST} > 3 \times \text{ULN}$ , $\text{ALT} > 3 \times \text{ULN}$ , $\text{bilirubina} > 1,5 \times \text{ULN}$ , $\text{glukoza} > 1,5 \times \text{ULN}$ , $\text{cholesterol} > 300 \text{mg/dl}$ , $\text{trójglicerydy} > 2,5 \times \text{ULN}$ 19. Alergia lub silna nadwrażliwość na stosowanie przeciwciał w wywiadzie
---	---

ITT – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem; mITT – zmodyfikowana populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku); ULN – górna granica normy; Pgp – glkoproteina P (P-gp, Pgp).

Szczegółowe charakterystyki wejściowe pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka wejściowa pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025 (Motzer 2015)

		Liczba pacjentów (N=821)	
		Niwolumab (N=410)	Ewerolimus (N=411)
Mediana wieku (lata)		62 (23–88)	62 (18–86)
Mężczyźni (%)		315 (77%)	304 (74%)
Grupa ryzyka MSKCC (%)	Korzystne (ang. Favorable)	145 (35%)	148 (36%)
	Pośrednie (ang. Intermediate)	201 (49%)	203 (49%)
	Niekorzystne (ang. Poor)	64 (16%)	60 (15%)
Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego (%)	<70	2 (<1%)	2 (<1%)
	70	22 (5%)	30 (7%)
	80	110 (27%)	116 (28%)
	90	150 (37%)	130 (32%)
	100	126 (31%)	134 (33%)
Wcześniejsza nefrektomia (%)	TAK	364 (89%)	359 (87%)
	NIE	46 (11%)	52 (13%)
Wcześniejsza terapia (%)	Sunitynib	246 (60%)	242 (59%)
	Pazopanib	119 (29%)	131 (32%)
	Aksytynib	51 (12%)	50 (12%)
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych [terapia antyangiogenna] (%)	1	294 (72%)	297 (72%)
	2	116 (28%)	114 (28%)

W tabeli poniżej znajduje się opis skal i kwestionariuszy, które stosowane były w badaniu CheckMate 025.

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniu CheckMate 025

Nazwa skali / kwestionariusza (skrót używane w badaniu)	Opis skali/kwestionariusza		
Skala Karnofsky'ego (KPS)	Skala Karnofsky'ego służy do pomiaru ogólnej aktywności pacjenta onkologicznego; jest to skala procentowa oceniająca w szczególności ogólną wydolność chorego, jak i czynnościowe możliwości chorych poddanych terapii antynowotworowej. Sprawność fizyczna chorych (ocena stopnia funkcjonalnej samodzielności) wyrażona jest jako jedna liczba w skali Karnofsky'ego. Jest to skala kompleksowa, złożona z 11 pytań, suma punktów uzyskanych za wszystkie odpowiedzi mieści się w zakresie od 0–100%, gdzie 0 oznacza zgon a 100% oznacza stan prawidłowy, bez zmian chorobowych. Opis poszczególnych wartości wyników w skali Karnofsky'ego umieszczono w poniższej tabeli. Ogółem na ocenę KPS składa się część zwana obiektywną, czyli mierzalne cechy (wielkość guza, oznaczenia biochemiczne, czas trwania remisji czy ogólne przeżycie) oraz część zwana subiektywną (objawy takie jak: ogólna słabość, wymioty, wysypka skórna i ból). [Péus 2013]		
	Stan	Wynik	Opis stanu pacjenta
	A	100 %	Stan prawidłowy, bez skarg, bez zmian chorobowych
	Jest w stanie prowadzić normalną aktywność / pracę. Nie potrzeba specjalnej opieki.	90 %	Pacjent zdolny do normalnej aktywności, bez większych objawów lub symptomów choroby
		80 %	Normalna aktywność, występują objawy i symptomy choroby
	B	70 %	Pacjent obsługuje się sam, jednak jest niezdolny do prowadzenia normalnej aktywności czy normalnej pracy
		60 %	Pacjent potrzebuje okresowo osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej
50 %		Pacjent potrzebuje udziału osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej	

	Różny stopień pomocy potrzebny.				
	C Wymaga pomocy osób trzecich lub hospitalizacji. Objawy chorobowe mogą gwałtownie się nasilać.	40 %	Pacjent jest obezwładniony, potrzebuje specjalnej troski i osoby towarzyszącej		
		30 %	Chory ciężko obezwładniony, wskazana hospitalizacja, jakkolwiek śmierć nie zagraża		
		20 %	Pacjent bardzo chory, konieczna hospitalizacja, konieczne leczenie podtrzymujące		
		10 %	Pacjent umierający, gwałtowna progresja		
0 %		Zgon			
<b>Skala MSKCC</b>	Zwana skalą Motzera lub klasyfikacją prognostyczną Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), służy do prognozowania długości przeżycia chorych z rakiem nerki. Dokładny opis w Rozdziale 3.2. <i>Problem zdrowotny</i> niniejszej AWA.				
<b>Kryteria RECIST 1.1</b>	Uaktualnione kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) stanowią standard oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). Pomiar wyjściowy wykonuje się możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia (nie wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia), kolejne pomiary wykonywane są przeciętnie co 6–9 tygodni, jednak zależy to od standardu postępowania w danej jednostce chorobowej. [Płuzański 2014]				
<b>Skala FKSI-DRS</b>	Skala oceniająca jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek (FKSI-DRS, ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms) składa się z 9 pytań odnoszących się do występowania objawów choroby oraz działań niepożądanych (braku energii, odczuwania bólu, chudnięcia, bólu kości, zmęczenia, trudności z oddychaniem, kaszlu, częstego występowania gorączki, krwimoczny). Możliwa jest jedna z 4 odpowiedzi. Skala przyjmuje wartości od 0–36, gdzie 36 oznacza najlepszy możliwy wynik (brak objawów), a 0 najgorszy możliwy wynik. [Motzer 2015 suppl] Minimalna istotna klinicznie zmiana to różnica 2 punktów w skali FKSI-DRS. [Cella 2016]				
<b>Kwestionariusz z EuroQol EQ-5D</b>	Kwestionariusz został opracowany przez wielośrodkiowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQol Group w 1987 roku. Jest to szeroko stosowane ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Analogue Scale) (ocena stanu zdrowia). Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. [Petryszyn 2015]				

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi niwolumabu nad ewerolimusem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy). Do badania włączeni zostali zarówno pacjenci z grupy o korzystnym i pośrednim, jak i niekorzystnym rokowaniu. W badaniu brali udział pacjenci po wcześniejszej nefrektomii, jak i bez, aczkolwiek tych ostatnich był znacząco mniej (ok. 12%). Zdecydowana większość pacjentów (72%) otrzymała niwolumab w drugiej linii leczenia. W badaniu uczestniczyło 6 ośrodków z Polski (Gdańsk, Łódź, Poznań, Rybnik, Warszawa i Wrocław).

##### Ograniczenia dostępnych danych wg wnioskodawcy:

- Ograniczenia dotyczące głównego badania analizy (CheckMate 025):
  - „Niniejsza analiza przeprowadzona została w oparciu o pojedyncze badanie RCT, w którym **nie stosowano podwójnego zaślepienia**. Należy jednakże podkreślić, iż w omawianym przypadku otwarty charakter badania posiada swoje uzasadnienie w różnicach dotyczących sposobu podawania oraz dawkowania ocenianych technologii. Ze względu na brak możliwości modyfikacji dawki NWB oraz możliwość jej dostosowywania w ramieniu EWE zastosowanie skutecznej metody podwójnego zaślepienia byłoby bardzo trudne.”

##### Komentarz analityków AOTMiT:

Możliwość dostosowywania dawki w ramieniu EWE oraz brak takiej możliwości w ramieniu NWB (tj. redukcji dawki) samo w sobie stanowi ograniczenie badania CheckMate 025.

- „Działania niepożądane bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem raportowano jedynie w źródłach dodatkowych w postaci odsetków zdarzeń, co wiązało się z koniecznością dokonania przeliczeń w celu określenia liczby chorych ze zdarzeniem. Należy przy tym mieć na uwadze, iż ze względu na zaokrąglenia matematyczne, rzeczywista liczba pacjentów ze zdarzeniem może różnić się

od wyliczonej, co w ograniczonym stopniu może mieć wpływ na obliczone ryzyko względne. Jednakże, należy nadmienić, iż przy dużej liczebności badania zaokrąglenia te mają niewielki wpływ na efekt końcowy.”

- „Informacje odnośnie sposobu oceny związku działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oraz organu, który oceniał ów związek nie zostały przedstawione w badaniu.”
- Rozbieżność pomiędzy kryteriami włączenia dla pacjentów oraz ich charakterystyki wejściowej w badaniu CheckMate 025, a kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego:
  - „Kryteria włączenia pacjentów do badania **nie były w pełni zgodne z kryteriami zdefiniowanymi we wniosku refundacyjnym** w odniesieniu do liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych. Należy jednak mieć na uwadze, że pacjenci po niepowodzeniu 1 wcześniejszej terapii antyangiogennej (II linia leczenia, populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili znaczącą większość (72%) populacji badanej. Ponadto, predefiniowana analiza warstwowa wskazuje na numerycznie wyższą korzyść względną NWB w odniesieniu do OS u chorych po niepowodzeniu 1 leku antyangiogennego niż u pacjentów po 2 wcześniejszych terapiach (HR = 0,71 [0,56; 0,90] vs HR = 0,89 [0,61; 1,29]). Tym samym ocena kliniczna dokonana na podstawie danych populacji łącznej (tj. obejmująca również pacjentów po niepowodzeniu 2 lub więcej terapii antyangiogennych) stanowi podejście konserwatywne.”

### Ograniczenia dostępnych danych wskazane przez analityków Agencji:

- Ograniczenia głównego badania analizy (CheckMate 025):
  - wyliczony w badaniu CheckMate 025 hazard względny dla przeżycia całkowitego (HR=0,73 (98,5% CI: 0,57-0,93; p=0,002) jest niepewny, ponieważ analiza została przerwana przy dość znacznej niedojrzałości danych (badania przerywane wcześniej mają tendencję do zawyżania efektu leczenia). W momencie przeprowadzenia interim analysis (czerwiec 2015 r.), którą uznano następnie za ostateczną, zmarło 398 z 821 uczestniczących pacjentów (48%), a czas obserwacji wyniósł zaledwie 18 miesięcy;
  - różna częstotliwość badania jakości życia wśród pacjentów przyjmujących niwolumab a ewerolimus, co miało związek z częstotliwością podawania leków w badaniu;
  - brak danych o stosowanych kointerwencjach;
- Rozbieżności pomiędzy kryteriami włączenia dla pacjentów oraz ich charakterystyki wejściowej w badaniu CheckMate 025, a kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego – m.in.:
  - brak informacji o stosowaniu niwolumabu po niepowodzeniu interferonu alfa (część wnioskowanego wskazania);
  - wprowadzenie do refundacji temsyrolimusu zgodnie z ostatnim obwieszczeniem (OMZ 25.10.2016) powoduje, że ten inhibitor mTOR będzie mógł być stosowany w I linii leczenia potencjalnie przed niwolumabem, podczas gdy badanie CheckMate 025 wykluczało pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem mTOR (pacjenci wcześniej leczeni byli sunitynibem, pazopanibem lub aksytynibem), dodatkowo charakterystyka wejściowa pacjentów nie wskazywała na jakiegokolwiek zastosowaniem inhibitora mTOR przed wejściem do badania. Zatem brak dla pacjentów idących ścieżką inhibitor mTOR–niwolumab danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa tego ostatniego;
  - we wnioskowanym programie lekowym do włączenia pacjenta wymagane jest „histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym”, natomiast kryterium włączenia do badania jest „histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokomórkowym)” – brak pewności, czy pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej przeważający komponent jasnokomórkowy;
  - we wnioskowanym dla niwolumabu programie lekowym oczekiwany stan sprawności pacjentów wg skali Karnofsky’ego wynosi 80-100, podobnie jak w przypadku finansowanych leków w obowiązującym programie, przy czym badanie CheckMate 025 zrekrutowało pacjentów z oceną niższą niż ta, którą przewiduje program (tj. o punktacji 70 i mniej). Jakkolwiek, takich pacjentów było niewielu, bo ok. 7%;
  - w badaniu CheckMate 025 pacjenci mogli przyjmować leczenie po progresji choroby, co jest niezgodne z założeniami ocenianego programu lekowego, aczkolwiek według publikacji do badania (Motzer 2015) takich pacjentów było 30%, zatem większość pacjentów kończyła udział w badaniu przy wystąpieniu progresji;



- Ograniczeniem dostępnych danych jest brak możliwości oszacowania różnic między niwolumabem i pozostałymi lekami stosowanymi w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD C 64)” – przede wszystkim aksytynibem, a także sorafenibem i pazopanibem, aczkolwiek zgodnie z danymi przedstawionymi w Rozdziale 3.6 nie byłyby to komparatory pierwszego wyboru dla niwolumabu.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników w analizie efektywności klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (Numer Needed To Treat) lub NNH (Number Needed To Harm) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p lub/ oraz hazardów względnych (HR) dla punktów końcowych typu czas do wystąpienia zdarzenia (m.in. PFS, OS).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia niwolumabu vs ewerolimus – wyniki badania randomizowanego CheckMate 025 (populacja ITT) [Motzer 2015, Motzer 2015 suppl]

Punkt końcowy		Niwolumab (NWB)		Ewerolimus (EWE)			
OS	Przeżycie całkowite (OS)						
	Populacja łączna	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI], p	Regresja Coxa
		410	25,0 [21,8; NE]	411	19,6 [17,6; 23,1]	<b>0,73 [0,57; 0,93], p=0,002</b>	ze stratyfikacją
					<b>0,76 [0,62; 0,92], p &lt;0,05</b>	bez stratyfikacji	
J a k o ś ć ż y c i a	Zmiana jakości życia (FKSI-DRS)						
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	p	
	Baseline	361		343		-	
	4 tyg.	335	0 [-13 ; 11]	316	-1 [-20 ; 19]	<b>p &lt;0,001</b>	
	8 tyg.	303	0 [-13 ; 14]	270	-1 [-19 ; 16]	<b>p &lt;0,001</b>	
	12 tyg.	268	0 [-19 ; 17]	219	-1 [-18 ; 19]	<b>p &lt;0,001</b>	
	16 tyg.	237	0 [-16 ; 13]	191	-1 [-17 ; 16]	<b>p &lt;0,001</b>	
	20 tyg.	209	0 [-11 ; 16]	157	-1 [-16 ; 16]	<b>p &lt;0,001</b>	
24 tyg.	187	0 [-10 ; 15]	143	-1 [-13 ; 16]	<b>p &lt;0,001</b>		

	28 tyg.	165	0 [-9 ; 12]	122	-1 [-13 ; 14]	p <0,001
	32 tyg.	160	1 [-9 ; 15]	102	-1 [-17 ; 17]	p <0,001
	36 tyg.	145	1 [-15 ; 18]	97	-1 [-11 ; 15]	p <0,001
	40 tyg.	133	1 [-11 ; 11]	87	-1 [-12 ; 20]	p <0,001
	44 tyg.	120	1 [-11 ; 16]	74	-1 [-10 ; 18]	p <0,001
	48 tyg.	113	1 [-9 ; 17]	73	-1 [-12 ; 25]	p <0,001
	52 tyg.	98	1 [-9 ; 17]	63	0 [-10 ; 20]	p <0,001
	56 tyg.	91	1 [-7 ; 17]	58	-1 [-17 ; 17]	p <0,001
	60 tyg.	90	1 [-10 ; 17]	49	-1 [-10 ; 20]	p <0,001
	64 tyg.	82	1 [-9 ; 16]	44	-1 [-8 ; 21]	p <0,001
	68 tyg.	73	2 [-7 ; 18]	35	-1 [-10 ; 22]	p <0,001
	72 tyg.	64	1 [-6 ; 16]	30	0 [-10 ; 9]	p= 0,001
	76 tyg.	60	1 [-9 ; 16]	28	0 [-10 ; 19]	p= 0,011
	80 tyg.	54	2 [-5 ; 11]	24	-1 [-10 ; 25]	p= 0,003
	84 tyg.	45	1,5 [-6 ; 16]	21	0 [-15 ; 24]	p= 0,002
	88 tyg.	44	2 [-6 ; 16]	15	0 [-12 ; 22]	p= 0,005
	92 tyg.	31	3 [-4 ; 18]	12	-1 [-12 ; 21]	p= 0,012
	96 tyg.	30	2 [-1 ; 7]	12	-2,5 [-12 ; 20]	p= 0,003
	100 tyg.	26	3 [-2 ; 10]	9	-3 [-12 ; 12]	p= 0,002
	104 tyg.	20	2 [-1 ; 16]	9	-2 [-7 ; 15]	p= 0,019
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b>						
<b>PFS</b>	<b>analiza podstawowa</b>	410	4,6 [3,7; 5,4]	411	4,4 [3,7; 5,5]	0,88 [0,75; 1,03], p= 0,11
	<b>analiza wrażliwości #</b>	145	15,6 [11,8; 19,6]	129	11,7 [10,9; 14,7]	<b>0,64 [0,47; 0,88], p&lt; 0,05</b>

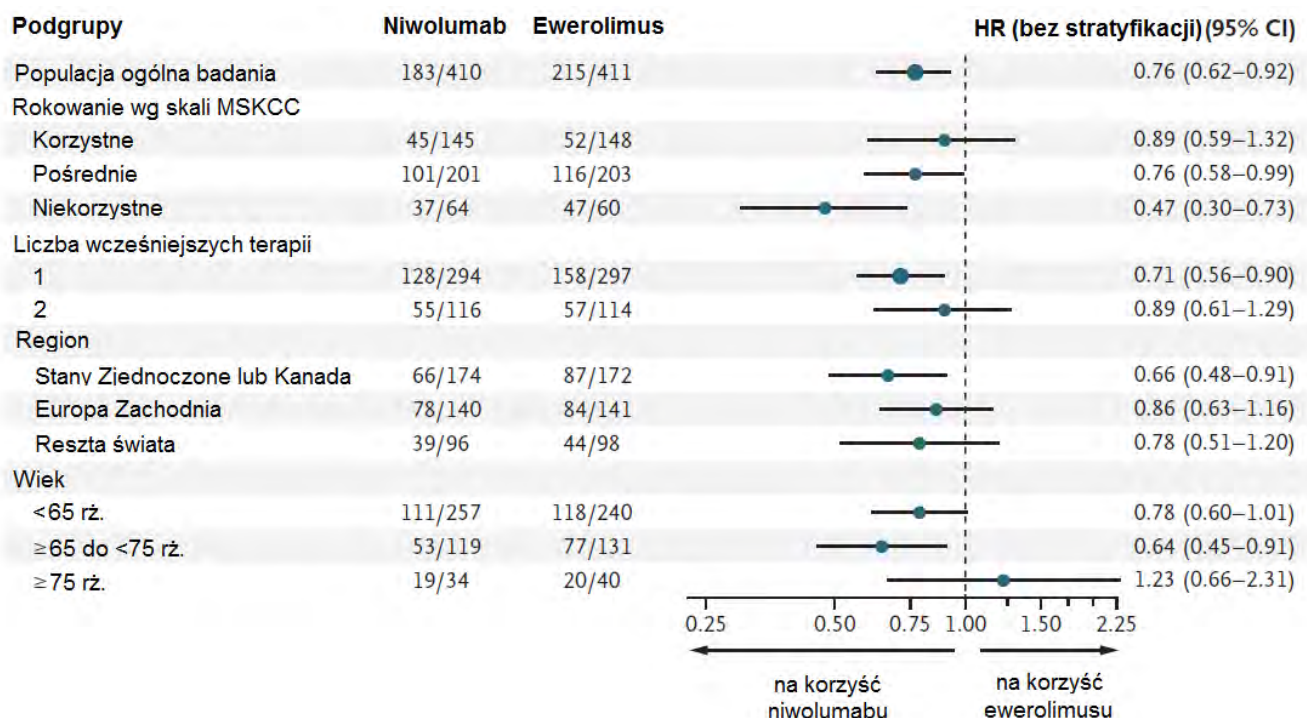
# analiza wrażliwości dla pacjentów, którzy po 6 miesiącach terapii nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu; NE – nie do oszacowania (ang. Not Estimable)

### Przeżycie całkowite

Wyniki uzyskane w populacji ogólnej badania (populacja ITT) wskazują, iż NWB w porównaniu z EWE w istotny statystycznie sposób wydłuża przeżycie całkowite (**HR = 0,73 [98.5% CI: 0,57; 0,93]**). Odsetek zgonów w ciągu okresu obserwacji był znacząco statystycznie niższy w grupie otrzymującej NWB w porównaniu z ramieniem EWE (**RR = 0,85 [95% CI, 0,74; 0,98]**).

Wyniki uzyskane w populacji zbliżonej do zdefiniowanej we wniosku refundacyjnym, tj. w predefiniowanej zgodnie z protokołem podgrupie chorych leczonych uprzednio z wykorzystaniem tylko jednej terapii antyangiogennej były tożsame z rezultatami uzyskanymi na podstawie analizy opartej na pełnej populacji i wskazywały na znaczącą statystycznie przewagę NWB nad EWE w odniesieniu do OS (**HR = 0,71 [95% CI, 0,56; 0,90]**).

W protokole badania predefiniowano również subanalizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego w podgrupach chorych ze względu na m.in.: prognozę wg MSKCC (korzystna, pośrednia, niekorzystna), liczbę wcześniejszych terapii antyangiogennych (1 lub 2), region (USA, zachodnia Europa, reszta świata) oraz wiek pacjentów (<65, ≥65 - <75, ≥75 lat). Ich wyniki przedstawia wykres poniżej. Zauważyć należy, że randomizacja do badania odbyła się ze stratyfikacją na trzy pierwsze czynniki wymienione powyżej.



Rycina 1. Subanaliza dla pierwszorzędownego punktu końcowego (OS) w podgrupach chorych w badaniu CheckMate 025.

Przeżycie całkowite w populacji ogólnej jest istotnie statystycznie dłuższe w grupie niwolumabu. Należy jednak zauważyć, że w odróżnieniu od grupy niekorzystnego rokowania wg skali MSKCC, w przypadku pacjentów korzystnego rokowania brak jest istotności statystycznej dla tego wyniku, a w grupie pośredniego rokowania parametr ten jest na skraju istotności statystycznej.

U pacjentów przyjmujących wcześniej zarówno 1 jak i 2 terapie obserwuje się przewagę na korzyść niwolumabu, jednak jedynie w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali w trakcie badania interwencję i komparator w 2-linii leczenia wynik ten był istotny statystycznie.

W podziale na wiek wynik OS na korzyść niwolumabu obserwuje się u pacjentów w wieku między 65 a 75 rż., a w grupie poniżej 65 roku życia wynik ten nie jest istotny statystycznie. Natomiast w grupie pacjentów powyżej 75 roku życia przewagę ma komparator (ewerolimus). Wynik ten jednak nie jest istotny statystycznie – przedział ufności jest **bardzo** szeroki.

W odniesieniu do podziału na regiony – istotnie statystyczna przewaga niwolumabu nad ewerolimusem obserwowana była tylko na łącznym terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady. Wyniki dla zachodniej Europy i reszty świata także wskazują na wyższość niwolumabu nad ewerolimusem w rozważanym wskazaniu, jednak bez istotności statystycznej.

Dodatkowo przeprowadzona subanaliza ze względu na płeć wykazała przewagę niwolumabu nad ewerolimusem, istotną tylko w grupie mężczyzn, którzy stanowili około 70% populacji badanej.

## Jakość życia

Mediana oceny FKSI-DRS w momencie rozpoczęcia badania wynosiła [ ] w obu grupach, natomiast wyniki w trakcie dwuletniego okresu interwencji raportowano co 4 tygodnie w postaci mediany zmiany oceny FKSI-DRS względem wartości wejściowych. W grupie NWB mediana zmiany FKSI-DRS wskazywała na poprawę jakości życia w trakcie badania i w każdym z ocenianych punktów czasowych była istotnie statystycznie wyższa niż w ramieniu EWE ( $p < 0,05$ ).

### Wyniki dotyczące jakości życia z publikacji Cella 2016

Odnaleziona w trakcie wyszukiwania aktualizacyjnego w Agencji publikacja Cella 2016 dotyczy oceny jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025.

Wyniki jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL, ang. Health Related Quality Of Life) zostały zebrane na początku badania (baseline) – u 362 (88%) z 410 pacjentów przyjmujących niwolumab oraz u 344 (84%) z 411 pacjentów z grupy ewerolimusu. Średnia różnica jakości życia w skali FKSI-DRS pomiędzy niwolumabem i ewerolimusem wynosiła 1,6 pkt (95% CI 1,4–1,9;  $p < 0,0001$ ) [statystyka opisowa] oraz 1,7 pkt (1,2–2,1;  $p < 0,0001$ ) [analiza powtórzonych pomiarów modelu z efektami mieszanymi]. Pod względem oceny w skali

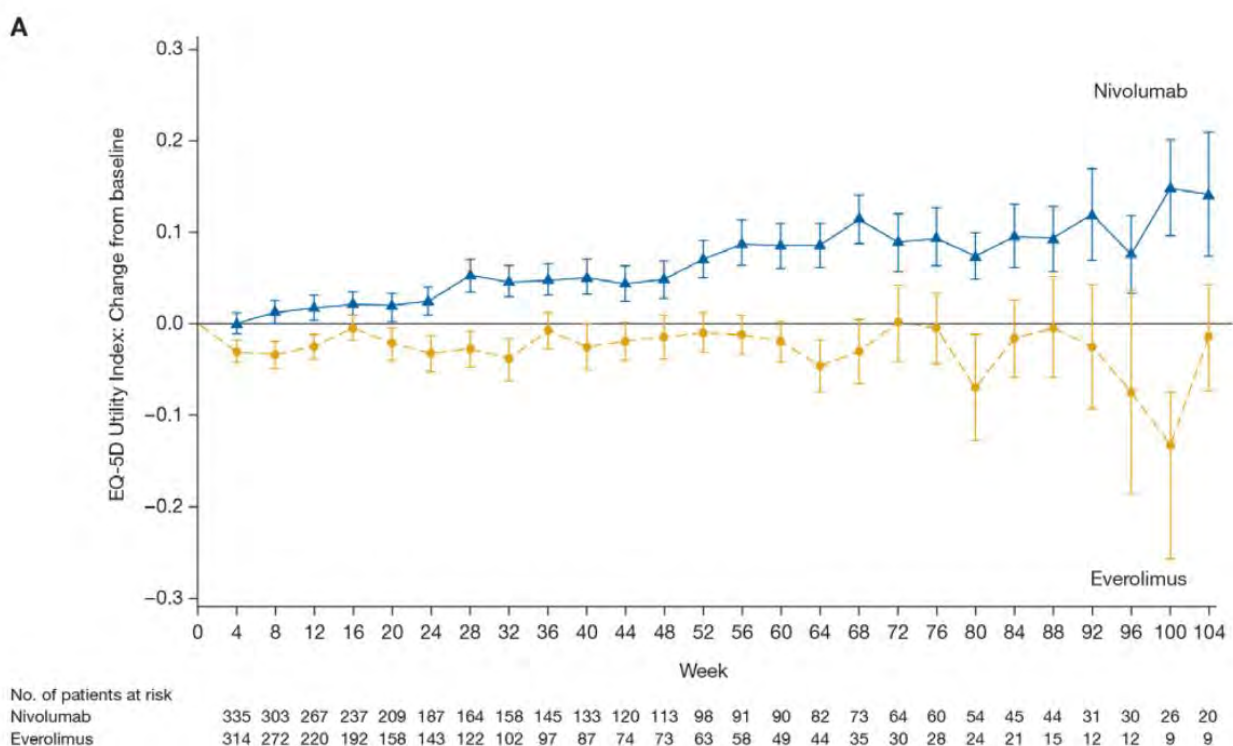
FKSI-DRS więcej pacjentów miało klinicznie istotną różnicę (tj. zwiększenie o co najmniej 2 pkt względem wartości bazowej) w grupie niwolumabu (200 [55%] z 361 pacjentów) w porównaniu z ewerolimusem (126 [37%] z 343 pacjentów;  $p < 0.0001$ ). Mediana czasu do poprawy wyniku HRQoL była krótsza w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab (4,7 miesiąca, 95% CI 3,7–7,5) niż w przypadku ewerolimusu (mediana nie osiągnięta, zakres nie do oszacowania).

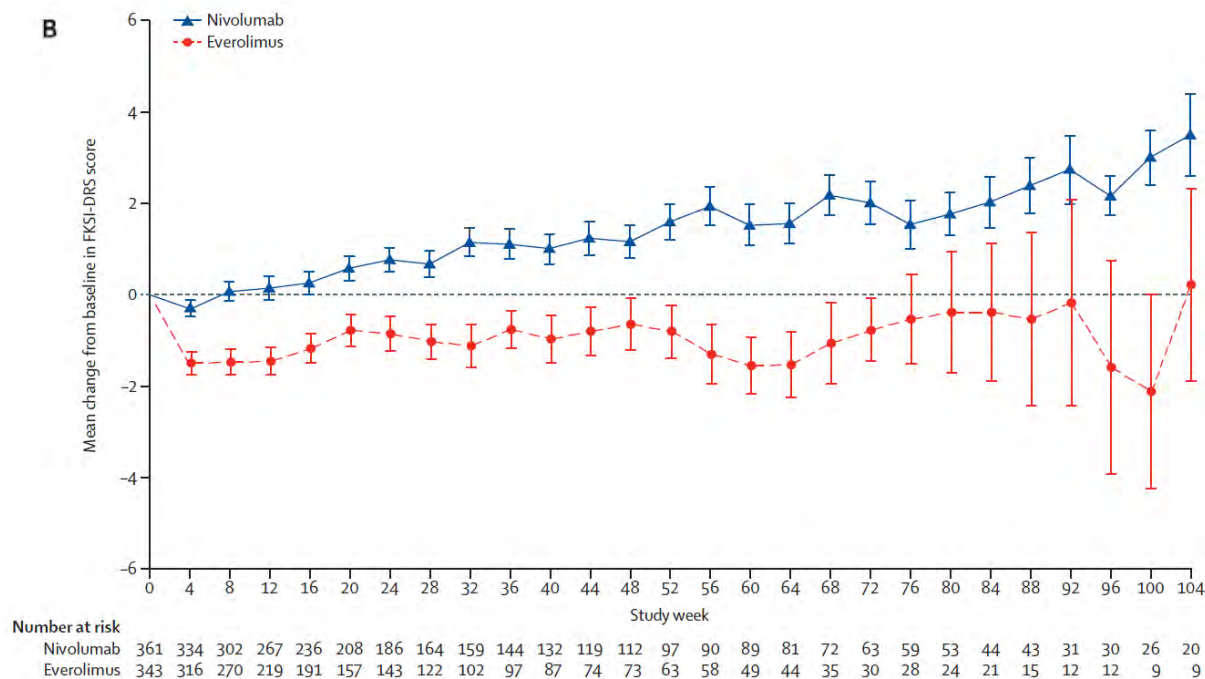
Głównym predefiniowanym celem oceny efektów leczenia przez pacjenta (ang. Patient-Reported Outcome) w protokole badania CheckMate 025 było oszacowanie symptomów progresji związanych z leczeniem w każdej z badanych grup oparte o ocenę w skali FKSI-DRS. Natomiast zmiany wyników zdrowotnych oceniane za pomocą kwestionariusza EQ-5D było eksploracyjnym punktem końcowym.

#### Komentarz analityka AOTMiT:

Tzw. eksploracyjne punkty końcowe mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego. Badanie nie było zaprojektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w eksploracyjnych punktach końcowych pomiędzy terapią badaną a grupą kontrolną.

Wyniki dotyczące oceny jakości życia w skali FKSI-DRS oraz EQ-5D przedstawiono na rycinach poniżej.





Rycina 2. Średnia zmiana wyników HRQoL względem wartości bazowej: A. Kwestionariusz EQ-5D; B. Skala FKSI-DRS.

### Przeżycie wolne od progresji

NWB w porównaniu z EWE charakteryzował się dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, zdefiniowanym jako czas do zgonu lub wystąpienia pierwszej, udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST (dla NWB uzyskano medianę PFS 4,6 mies., zaś dla EWE 4,4 mies.), przy czym zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej w ramach analizy podstawowej obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (HR = 0,88 [95% CI, 0,75; 1,03]).

W analizie wnioskodawcy uzasadniano, że „przy interpretacji uzyskanego wyniku należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immuno-onkologicznych. Interwencje te mogą charakteryzować się wydłużonym czasem do pojawienia mierzalnej odpowiedzi, a także mogą indukować wzmoczoną odpowiedź immunologiczną objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, które według tradycyjnych kryteriów oceny odpowiedzi (RECIST) mogą być nieprawidłowo oceniane jako progresja choroby.”

Uzasadnienie to znajduje ewentualne odzwierciedlenie w zapisach ChPL Opdivo dotyczących leczenia czerniaka: „Dostępne dane wskazują, że początek działania niwolumabu jest opóźniony (...)”.

Przeprowadzona *ad hoc* analiza wrażliwości wykazała, iż NWB w porównaniu z EWE w sposób istotny statystycznie wydłużał PFS w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu. W analizie tej uzyskano dla NWB medianę PFS 15,6 mies., zaś dla EWE 11,7 mies. (HR = 0,64 [95% CI, 0,47; 0,88]).

### Najlepsza odpowiedź na leczenie

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności niwolumabu vs ewerolimus – wyniki badania randomizowanego CheckMate 025 (populacja ITT)

Punkt końcowy	NWB n/N (%)	EWE n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT	p
Odpowiedź obiektywna (ORR)	103/410 (25)	22/411 (5)	RR = 4,69 [3,02; 7,28]	NNT = 6 [5; 7]	p<0,001
Odpowiedź całkowita (CR)	4/410 (1)	2/411 (<1)	RR = 2,00 [0,37; 10,89]	0,005 [-0,01, 0,02]	p=0,42
Odpowiedź częściowa (PR)	99/410 (24)	20/411 (5)	RR = 4,96 [3,13; 7,87]	NNT = 6 [5; 7]	p<0,001
Stabilna choroba (SD)	141/410 (34)	227/411 (55)	RR = 0,62 [0,53; 0,ci]	NNH = 5 [4; 8]	p<0,001

<b>Progresja choroby (DP)</b>	143/410 (35)	114/411 (28)	<b>RR = 1,26 [1,02; 1,54]</b>	<b>NNH = 15 [8; 123]^</b>	p=0,028
-------------------------------	--------------	--------------	-------------------------------	---------------------------	---------

\* wartości raportowane w publikacji Motzer 2015, \*\* wyliczenia własne analityka Agencji, ^ w analizie wnioskodawcy podano niepoprawny wynik: NNH = 14 [7; 122]

NWB w porównaniu z EWE w istotny statystycznie sposób zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR = 4,69 [3,02; 7,28]). Z czego wyższą korzyść NWB nad EWE wykazano w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) będącej składową ORR (RR = 4,96 [3,13; 7,87]). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie liczby pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Stabilizację choroby (SD) zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EWE (RR = 0,62 [0,53; 0,73]). Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby (DP) wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był wyższy w grupie NWB.

W analizie wnioskodawcy uzasadniano, że „przy interpretacji tego wyniku (wyższego w przypadku NWB odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby) należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immunoonkologicznych mogących indukować wzmożoną odpowiedź immunologiczną, objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza, wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, a nie rzeczywistej progresji guza”.

#### Wyniki badania CheckMate 025 z ponad dwuletniej obserwacji – dodatkowe informacje (poster konferencyjny) otrzymane od Wnioskodawcy

Dnia 09.11.2016 r. otrzymano od Wnioskodawcy najnowsze dane z badania CheckMate 025 przedstawiające wyniki ponad dwuletniej obserwacji pacjentów w raku nerkowokomórkowym. Wyniki te zaprezentowane były na konferencji 15th International Kidney Cancer Symposium w dniach 4-5 listopada 2016 r. w postaci plakatu. [IKCS 2016]

Z kluczowych parametrów:

- mediana OS zwiększyła się o 0,1 miesiąca dla ewerolimusu oraz o 1 miesiąc dla niwolumabu (odpowiednio z 19,6 miesiąca do 19,7 miesiąca oraz z 25 miesięcy do 26 miesięcy);
- podano wartość rocznego i dwuletniego przeżycia – dla niwolumabu odpowiednio 76% i 52%, natomiast dla ewerolimusu 67% i 42%;
- obserwowano utrzymanie HR na poziomie 0,73 przez dwuletni okres obserwacji;
- nastąpiło zwiększenie ORR do poziomu 26% dla niwolumabu vs 5% dla ewerolimusu przez dwuletni okres obserwacji (w porównaniu z 25% vs 5% we wcześniejszej publikacji).

Wyniki pochodzą z badania CheckMate 025, jednak biorąc pod uwagę, iż są doniesieniem konferencyjnym, są dowodem niższej jakości oraz zgodnie ze schematem PICO ustalonym przez Wnioskodawcę nie zostałyby zakwalifikowane od analizy (kryterium wykluczenia Wnioskodawcy: „Prace dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych”).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa przygotowanej w oparciu o badanie CheckMate 025. W poniższej tabeli zebrano wyniki dla punktów końcowych, dla których zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami, **pominięto wyniki nieistotne statystycznie** (jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych ze zgonem przedstawiano wyniki niezależnie od istotności statystycznej).

Zestawienia punktów końcowych dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dla których nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą eksperymentalną a grupą komparatora przedstawione są w Analizie klinicznej wnioskodawcy - *Rozdział 6.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania NVB względem EVE*.

Tabela 18. Bezpieczeństwo: wyniki badania randomizowanego CheckMate 025 (populacja mITT) [Motzer 2015]

Punkt końcowy		NWB	EWE	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Zgony</b>					
Zgon	Populacja łączna	183/410 (45%)	215/411 (52%)	<b>0,85 [0,74; 0,98], p=0,028</b>	<b>14 [7; 117]</b>
	1 uprzednia terapia antyangiogenna	128/294 (44%)	158/297 (53%)	<b>0,82 [0,69; 0,97], p=0,02</b>	<b>11 [6; 61]</b>
<b>AE bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem</b>					
Zgon w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku		19/406 (5%)	34/397 (9%)	<b>0,55 [0,32; 0,94], p=0,029</b>	<b>NNT = 26 [14; 223]</b>
<b>Przerwanie terapii</b>					
Z powodu toksyczności leku		35/406 (9%)	53/397 (13%)	<b>0,65 [0,43; 0,97], p=0,034</b>	<b>NNT = 22 [12; 244]</b>
<b>AE związane z leczeniem (TRAE)</b>					
TRAE ogółem		319/406 (79%)	349/397 (88%)	<b>0,89 [0,84; 0,95], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [7; 24]</b>
TRAE stopnia 3. lub 4.		76/406 (19%)	145/397 (37%)	<b>0,51 [0,40; 0,65], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>
TRAE przerwanie terapii		31/406 (8%)	52/397 (13%)	<b>0,58 [0,38; 0,89], p=0,012</b>	<b>NNT = 19 [11; 80]</b>
TRAE zgon		0/406 (0%)	2/397 (1%)	0,20 [0,01; 4,06], p=0,292	RD= -0,01 [-0,01; 0,003]
<b>TRAE z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia</b>					
AE bez względu na stopień nasilenia	Anemia	32/406 (8%)	94/397 (24%)	<b>0,33 [0,23; 0,49], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 7 [5; 10]</b>
	Biegunka	50/406 (12%)	84/397 (21%)	<b>0,58 [0,42; 0,80], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 12 [8; 27]</b>
	Duszności	30/406 (7%)	51/397 (13%)	<b>0,58 [0,37; 0,88], p=0,012</b>	<b>NNT = 19 [11; 78]</b>
	Hiperglikemia	9/406 (2%)	46/397 (12%)	<b>0,19 [0,09; 0,39], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [8; 17]</b>
	Hipertryglicerydemia	5/406 (1%)	64/397 (16%)	<b>0,08 [0,03; 0,19], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>
	Kaszel	36/406 (9%)	77/397 (19%)	<b>0,46 [0,32; 0,66], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 10 [7; 18]</b>
	Krwawienie z nosa	3/406 (1%)	41/397 (10%)	<b>0,07 [0,02; 0,23], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [8; 16]</b>
	Obrzęk obwodowy	17/406 (4%)	56/397 (14%)	<b>0,30 [0,18; 0,50], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [8; 17] W</b>
	Obniżony apetyt	48/406 (12%)	82/397 (21%)	<b>0,57 [0,41; 0,79], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 12 [8; 27]</b>
	Wysypka	41/406 (10%)	79/397 (20%)	<b>0,51 [0,36; 0,72], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [7; 21]</b>
	Zaburzenia smaku	11/406 (3%)	51/397 (13%)	<b>0,21 [0,11; 0,40], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 10 [8; 16]</b>
	Zapalenie jamy ustnej	8/406 (2%)	117/397 (29%)	<b>0,07 [0,03; 0,14], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>
	Zapalenie płuc	16/406 (4%)	58/397 (15%)	<b>0,27 [0,16; 0,46], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 10 [7; 15]</b>
	Zapalenie śluzówki	11/406 (3%)	75/397 (19%)	<b>0,14 [0,08; 0,27], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 7 [5; 9]</b>
AE w stopniu nasilenia 3. lub 4.	Anemia	7/406 (2%)	31/397 (8%)	<b>0,22 [0,10; 0,50], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 17 [12; 32]</b>
	Hiperglikemia	5/406 (1%)	15/397 (4%)	<b>0,33 [0,12; 0,89], p=0,028</b>	<b>NNT = 40 [22; 260]</b>
	Hipertryglicerydemia	0/406 (0%)	20/397 (5%)	<b>0,02 [0,001; 0,39], p=0,009</b>	<b>NNT = 20 [14; 36]</b>
	Zapalenie jamy ustnej	0/406 (0%)	17/397 (4%)	<b>0,03 [0,00; 0,46], p=0,013</b>	<b>NNT = 24 [16; 45]</b>

Punkt końcowy		NWB	EWE	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	Zapalenie śluzówki	0/406 (0%)	12/397 (3%)	<b>0,04 [0,002; 0,66], p=0,024</b>	<b>NNT = 34 [21; 79]</b>
<b>AE bez względu na związek z leczeniem z podziałem na stopnie nasilenia</b>					
AE bez względu na stopień nasilenia	Infekcje górnych dróg oddechowych*	73/406 (18%)	44/397 (11%)	<b>1,62 [1,15; 2,30], p=0,006</b>	<b>NNH = 14 [8; 48]</b>
	Biegunka**	102/406 (25%)	127/397 (32%)	<b>0,79 [0,63; 0,98], p=0,032</b>	<b>NNT = 15 [8; 158]</b>
	Wysypka***	114/406 (28%)	143/397 (36%)	<b>0,78 [0,64; 0,96], p=0,016</b>	<b>NNT = 13 [7; 67]</b>
	Zmniejszenie apetytu	93/406 (23%)	119/397 (30%)	<b>0,76 [0,61; 0,97], p=0,024</b>	<b>NNT = 15 [8; 102]</b>
	Ból stawów	81/406 (20%)	56/397 (14%)	<b>1,41 [1,04; 1,93], p=0,029</b>	<b>NNH = 18 [10; 151]^</b>

\* w tym zapalenie zatok, zapalenie krtani, infekcja wirusowa; \*\* w tym zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, niezbyt żołądka i jelit; \*\*\* w tym zapalenie skóry, trądzik, wysypka rumieniowa, wysypka ogółem, wysypka plamista, wysypka grudkowata, swędząca wysypka, rumień i rumień wielopostaciowy; ^ w analizie wnioskodawcy podano niepoprawny wynik: NNH = 16 [9; 150].

Terapia niwolumabem w porównaniu z ewerolimusem wiązała się z istotnie statystycznie:

- **mniejszym ryzykiem** przerwania leczenia ogółem, w tym także z powodu toksyczności leku;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (TRAE), w tym epizodów o nasileniu stopnia 3. lub 4., które odnotowano odpowiednio w 19% dla NWB oraz 37% dla EWE, oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia szeregu TRAE, w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, spadku apetytu, wysypki, zaburzenia smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc, zapalenia śluzówki;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia TRAE stopnia 3. lub 4., w tym: anemii, hiperglikemii, hipertriglicydemii, zapalenia jamy ustnej i zapalenia śluzówki;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia biegunki, zmniejszenia apetytu oraz wysypki bez względu na stopień ich nasilenia;
- **wyższym ryzykiem** wystąpienia bólu stawów i infekcji górnych dróg oddechowych,
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu ogółem, w tym zgonu występującego w trakcie terapii lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

#### 4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów [w ramach badań o akronimach: CA209066, CA209037, CA209067 (z grupy monoterapii), CA209017, CA209057, CA209063 i CA209025] wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (34%), wysypka (19%), świąd (14%), biegunka (13%), nudności (13%) i zmniejszenie łaknienia (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wyniki zebrane dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu czerniaka [CA209067 (grupa leczenia skojarzonego), CA209069 i kohorta 8. w CA209004] wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: wysypka (51%), uczucie zmęczenia (43%), biegunka (42%), świąd (35%), nudności (25%), gorączka (19%), zmniejszenie łaknienia (15%), niedoczynność tarczycy (15%), wymioty (14%), zapalenie jelita grubego (14%), ból brzucha (13%), ból stawów (11%) i bóle głowy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).



Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w badaniu CA209067, u 151/313 (48%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 147 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 37 (25%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n=1728) i u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n=448).

Działania niepożądane zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

**Tabela 19. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane		Częstość występowania
	Niwolumab w monoterapii	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych	zapalenie płuc*, zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	eozynofilia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z wlewem dożylnym**, nadwrażliwość	reakcja związana z wlewem dożylnym**, nadwrażliwość	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	-	niedoczynność tarczycy	Bardzo często
	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia**	niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiperglikemia**	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	zmniejszenie apetytu	Bardzo często
	-	odwodnienie	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	zapalenie wątroby**	Często
Zaburzenia układu nerwowego	-	ból głowy	Bardzo często
	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	neuropatia obwodowa, zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia serca	-	częstoskurcz	Często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	nadciśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie płuc***, duszność, kaszel	zapalenie płuc***, zatorowość płucna*, duszność, kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności	zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	Bardzo często
	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach	zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, zaparcie, suchość w ustach	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka***, świąd	wysypka***, świąd	Bardzo często
	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból stawów	Bardzo często
	bóle mięśniowo-szkieletowe****, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe****	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	niewydolność nerek***	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	uczucie zmęczenia, gorączka	Bardzo często
	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), ból	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane		Częstość występowania
	Niwolumab w monoterapii	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	
Badania diagnostyczne*****	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	Bardzo często
	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, neutropenia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	hiperkalcemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	Często

\* Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych; \*\* Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych; \*\*\* Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry i wysypkę polekową; \*\*\*\* Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa; \*\*\*\*\* Częstość wyników ków laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 3,2% (56/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,7% (12/1728) i 1,7% (29/1728) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,8% (14/1728) i <0,1% (1/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 0,4-19,6). Zaburzenia ustąpiły u 47 pacjentów (84%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,3 tygodnia (zakres: 0,6–53,1+<sup>5</sup>).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 7,4% (33/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,5% (20/448); 1,1% (5/448) i 0,2% (1/448) pacjentów. Jeden z przypadków zapalenia płuc stopnia 3. uległ pogorszeniu w ciągu 11 dni ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,7-6,7). Zaburzenia ustąpiły u 29 pacjentów (87,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,3-46,9+).

#### Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 13,6% (235/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzone je odpowiednio u 9,0% (156/1728) i 3,0% (52/1728) pacjentów. Przypadki stopnia 3. wystąpiły u 1,6% (27/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,8 miesiąca (zakres: 0,0–20,9). Zaburzenia ustąpiły u 207 pacjentów (89%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 0,1–88,3+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 45,5% (204/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 13,2% (59/448); 15,4% (69/448) i 0,4% (2/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: 0,0-10,4). Zaburzenia ustąpiły u 184 pacjentów (90,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3 tygodnie (zakres: 0,1-78,7+).

#### Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 7,0% (121/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. I stwierdzone je odpowiednio u 3,9% (68/1728) i 1,3% (22/1728) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły

<sup>5</sup> + oznacza obserwację cenzorowaną

odpowiednio u 1,4% (25/1728) i 0,3% (6/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0–18,7). Zaburzenia ustąpiły u 95 pacjentów (79%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,1 tygodnia (zakres: 0,1–82,6+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 27,9% (125/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,3% (28/448); 15,0% (67/448) i 1,8% (8/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–11,0). Zaburzenia ustąpiły u 116 pacjentów (92,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,0 tygodni (zakres: 0,1–53,1).

### **Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego**

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 3,2% (55/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. I stwierdzono je odpowiednio u 1,9% (32/1728) i 0,8% (14/1728) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,5% (8/1728) i <0,1% (1/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek stopnia 5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,0–18,2). Zaburzenia ustąpiły u 33 pacjentów (62%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1–77,1+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek wynosiła 4,2% (19/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,1% (5/448); 0,9% (4/448) i 0,7% (3/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,5–14,7). Zaburzenia ustąpiły u 17 pacjentów (89,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,9 tygodnia (zakres: 0,4–42,6+).

### **Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego**

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 8,6% (149/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 3,6% (62/1728) i 4,9% (85/1728) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 0,1% (2/1728) pacjentów. Stwierdzono niedoczynność przysadki (1 przypadek stopnia 1., 1 przypadek stopnia 2. i 3 przypadki stopnia 3.), niewydolność kory nadnerczy (1 przypadek stopnia 1., 5 przypadków stopnia 2. i 4 przypadki stopnia 3.), cukrzycę (1 przypadek stopnia 2.) i cukrzycową kwasotę ketonową (2 przypadki stopnia 3.). W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,4–14,0). Zaburzenia ustąpiły u 74 pacjentów (45%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 66,6 tygodnia (0,4–96,1+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 23,7% (106/448). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 13,4% (60/448) i 1,6% (7/448) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,0% (27/448) i 1,8% (8/448). Przypadki niedoczynności nadnerczy stopnia 2. i 3. stwierdzono każdy u 1,1% (5/448) pacjentów, a stopnia 4. u 0,2% (1/448) pacjentów. Zarówno przypadki cukrzycy stopnia 1. i 2. jak i cukrzycowej kwasicy ketonowej stopnia 4. stwierdzono u 0,2% (1/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków endokrynopatii stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0–10,1). Zaburzenia ustąpiły u 59 pacjentów (45,0%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 74,4+ tygodnia.

### **Reakcje na wlew**

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,1% (71/1728), w tym 3 przypadki stopnia 3. i 2 przypadki stopnia 4.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 3,8% (17/448); wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 2,2% (10/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 3.-5.

### **Immunogenność**

Spośród 1408 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 155 pacjentów (11,0%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u dziewięciu pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących.

Spośród 394 pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, u 149 pacjentów (37,8%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko niwolumabowi, a u 18 pacjentów (4,6%) przeciwciał neutralizujących.

Chociaż w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi klirens niwolumabu zwiększył się o 25% nie ma dowodów na utratę skuteczności lub zmianę profilu toksyczności w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, biorąc pod uwagę analizę farmakokinetyczną i analizę odpowiedzi w zależności od narażenia, zarówno dla monoterapii jak i leczenia skojarzonego.

### **Komunikaty FDA, URPL**

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej niwolumab w dniu 04.10.2016 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL i FDA. Poniżej przedstawiono odnalezione komunikaty bezpieczeństwa.

#### **Informacje ze strony URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)**

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatów Opdivo.

#### **Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)**

- **Komunikat ze strony FDA** – maj 2016 r.

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Na stronie FDA odnaleziono informacje o przypadkach potencjalnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym których wystąpienie zaobserwowano podczas stosowania produktu Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Zdarzenia te obejmowały przypadki:

- zapalenia płuc o podłożu immunologicznym
- zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym
- zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym
- endokrynopatii o podłożu immunologicznym
- zapalenia nerek i dysfunkcji nerek o podłożu immunologicznym
- wysypki o podłożu immunologicznym
- zapalenia mózgu o podłożu immunologicznym
- inne działania niepożądane (ADR) o podłożu immunologicznym
- reakcje związane z wlewem
- komplikacje u chorych otrzymujących allogeniczne przeszczepy komórek macierzystych hematopoezy przyjmujących wcześniej lek Opdivo

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm472431.htm>

#### **Informacje z bazy *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports***

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 2,480 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leków Opdivo (do sierpnia 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (858 pacjentów [34,6%]), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (506 pacjentów [20,4%]) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (461 pacjentów [18,6%]).

Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/>, data dostępu: 04.10.2016 r.

## **4.3. Komentarz Agencji**

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o jedno pierwotne, randomizowane, otwarte badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu i ewerolimusu – badanie CheckMate 025. Jakość badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad, obniżona ocena wynika z braku zaślepienia.

### **Skuteczność kliniczna**

Niwolumab (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) w istotny statystycznie sposób wydłużał przeżycie całkowite, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy analizy (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]). Nie odnotowano zaś istotnych statystycznych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana: 4,6 mies. vs 4,4 mies.; HR = 0,88 [0,75; 1,03]).

Jakość życia mierzona wg kwestionariusza FKSI-DRS w grupie NWB ulegała stałej poprawie w trakcie badania i w każdym punkcie czasowym była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ramieniem EWE.

Znamienną przewagę NWB w porównaniu z EWE wykazano w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; RR = 4,69 [3,02; 7,28]), w tym odpowiedzi częściowej (PR; RR = 4,96 [3,13; 7,87]). Stabilizację choroby zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EWE (SD; RR = 0,62 [0,53; 0,73]). Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby (DP) wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był wyższy w grupie NWB.

### **Bezpieczeństwo**

NWB charakteryzował się korzystniejszym od EWE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (TRAE) (79% vs 88%; RR = 0,89 [0,84; 0,95]), w tym zdarzeń o nasileniu stopnia 3-4. (19% vs 37%; RR = 0,51 [0,40; 0,65]) oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii (8% vs 13%; RR = 0,58 [0,38; 0,89]). Ponadto, szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż NWB charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako TRAE, w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, obniżenia apetytu, wysypki, zaburzeń smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc i zapalenia śluzówki.

Ponadto, pacjenci otrzymujący NWB w porównaniu z osobami leczonymi EWE rzadziej raportowali niektóre TRAE o nasileniu stopnia 3. lub 4., w tym: anemii, hiperglikemii, hipertriglicydemii, zapalenia jamy ustnej i zapalenia śluzówki.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem, w tym również zdarzeń w stopniach 3–4. oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii było porównywalne pomiędzy badanymi grupami. Ciężkie zdarzenia niepożądane bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem wystąpiły u 47% pacjentów w grupie NWB, z czego najczęściej raportowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, wysięku opłucnowego, zapalenia płuc, biegunki i hiperkalcemii. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała natomiast, iż NWB w porównaniu z EWE charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń bez względu na związek z przyjmowaną terapią, w tym: biegunki, wysypki i zmniejszenia apetytu. Z kolei NWB względem EWE w istotny statystycznie sposób zwiększał ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych oraz bólu stawów. Ryzyko zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4. bez względu na związek z przyjmowaną terapią było porównywalne między grupami.

Wg informacji zawartych w ChPL produktów Opdivo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: uczucie zmęczenia (34%), wysypka (19%), świąd (14%), biegunka (13%), nudności (13%) i zmniejszenie łaknienia (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” w porównaniu z ewerolimusem.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (ze względu na przywołane w analizie klinicznej różnice w efektywności porównywanych substancji czynnych).

##### Porównywane interwencje

Opdivo (niwolumab) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. w ciągu 60 minut co 2 tygodnie vs Afinitor (ewerolimus) podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę bez przerw (zgodnie z obowiązującym programem lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) (ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego).

##### Horyzont czasowy

Dożywni, a w praktyce 25-letni (po 25 latach odsetek pacjentów żyjących wynosi 0,6% dla niwolumabu oraz 0,3% dla ewerolimusu dla sparametryzowanej krzywej z badania CheckMate 025).

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W celu porównania opłacalności niwolumabu z ewerolimusem wykonano model w programie MS Excel 2013. Model został wykonany na potrzeby rynku zagranicznego przez firmę Pharmerit. Na potrzeby postępowania refundacyjnego dopasowano go do warunków polskich.

W modelu wyodrębniono 3 stany zdrowia: zaawansowany lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy bez progresji choroby, progresja choroby oraz zgon. Długość cyklu modelu wynosi 4 tygodnie; uwzględniono korektę połowy cyklu. Stan zdrowia, w jakim znajduje się symulowana kohorta, jest estymowany poprzez ekstrapolację krzywych PFS oraz OS, które determinują, jaka proporcja pacjentów żyje i nie doświadczyła progresji choroby (stan bez progresji choroby), żyje i znajduje się w stanie progresji oraz zmarła.

Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność stanu zdrowia oraz koszty. Pacjenci w modelu stosują niwolumab oraz ewerolimus do momentu wystąpienia progresji choroby.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Wiek kohorty przyjęto na podstawie mediany wieku pacjentów w badaniu CheckMate 025 na 62 lata. Dawkowanie niwolumabu zależy od masy ciała pacjentów, którą ustalono na podstawie danych na temat BMI Polaków w grupach wiekowych według raportu GUS o stanie zdrowia ludności Polski w 2009 r. (do analizy wykorzystano dane dla osób w wieku 60-69 lat). Ze względu na częstsze występowanie raka nerkowokomórkowego u mężczyzn niż kobiet, dla ustalenia średniej masy ciała posłużono się odsetkiem kobiet z badania CheckMate 025 (24,6%). Masa ciała chorych wykorzystana w modelu to 80,70 kg. Nie wydaje się ona zaniżona, ponieważ eksperci, do

których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię wskazywali, że średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej wynosi od ok. 70 do 77 kg.

### Skuteczność kliniczna

W analizie wykorzystano krzywe PFS przedstawione w publikacji dla badania CheckMate 025 oraz krzywe OS przedstawione w badaniu Motzer 2010, porównującym ewerolimus z placebo. Ze względu na niewystarczający czas obserwacji w badaniach (17-18 miesięcy w badaniu CheckMate 025 oraz 20 miesięcy w badaniu Motzer 2010), przeprowadzono parametryzację krzywych, ekstrapolując przeżycie znacznie poza horyzont czasowy badania.

Sparametryzowane krzywe determinują rozkład pacjentów na poszczególne stany zdrowia. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia dla PFS i OS wykorzystano do oszacowania liczby pacjentów znajdujących się w stanie choroby bez progresji, choroby z progresją lub u których stwierdzono zgon zgodnie z następującymi równaniami:

$$\text{RCC bez progresji} = P(\text{PFS})$$

$$\text{Zgon} = 1 - P(\text{OS})$$

$$\text{RCC z progresją} = P(\text{OS}) - P(\text{PFS})$$

Dla PFS krzywe parametryczne dopasowywano do krzywych rzeczywistych z badania CheckMate 025, zgodnie z którym mediana PFS wynosiła 4,6 miesiąca (95% CI, 3,7-5,4) dla niwolumabu oraz 4,4 miesiąca (95% CI 3,7-5,5) dla ewerolimusu. Należy zwrócić uwagę, że podane **przedziały ufności nachodzą na siebie**, a różnica w PFS **nie była istotna statystycznie** (HR=0,88; 95% CI 0,75-1,03; p=0,11). Mimo to w analizie podstawowej wnioskodawca zastosował różne krzywe PFS dla niwolumabu i ewerolimusu. W analizie wrażliwości zostało rozważone dopasowanie uśrednionej krzywej PFS dla niwolumabu i ewerolimusu i zastosowanie jej w obliczeniach dla obu leków. Uśrednienie zostało przeprowadzone na krzywych wykorzystanych w **analizie podstawowej**. Ponadto, krzywe PFS z badania CheckMate 025 **nie spełniają założeń proporcjonalnego hazardu**. W związku z tym rozważano dwa sposoby parametryzowania krzywej PFS:

- z wykorzystaniem jednego modelu skorygowanego o parametr kształtu i skali: dopasowanie jednej wspólnej krzywej jednocześnie do dwóch krzywych PFS: dla niwolumabu i ewerolimusu, wraz ze współczynnikiem odzwierciedlającym efekt leczenia na parametr skali i kształtu;

- z wykorzystaniem dwóch niezależnych modeli: dopasowanie dwóch niezależnych krzywych – jednej do krzywej PFS dla ramienia niwolumabu, drugiej dla ramienia ewerolimusu.

W analizie podstawowej wykorzystano jeden model skorygowany o parametr skali i kształtu.

Parametryzację krzywej OS wykonano nie w oparciu o krzywą z badania CheckMate 025, lecz z badania RECORD-1 porównującego ewerolimus z placebo i opisanego w publikacji Motzer 2010. Zdecydowano się na taki zabieg, ponieważ w badaniu CheckMate 025 pacjenci mogli przyjmować leczenie po progresji choroby, co jest niezgodne z założeniami ocenianego programu lekowego. W badaniu RECORD-1 pacjenci przerywali leczenie po progresji choroby. W celu wyznaczenia krzywej dla niwolumabu do krzywej wyznaczonej dla ewerolimusu zastosowano HR (0,73; 98,5% CI 0,57-0,93; p = 0,002) dla całkowitego przeżycia raportowany dla porównania niwolumabu z ewerolimusem w badaniu CheckMate 025. W analizie wrażliwości rozpatrywano sparametryzowaną krzywą dopasowaną do danych z badania CheckMate 025.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych niwolumabem lub ewerolimusem zgodnie z wynikami badania CheckMate 025.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia uwzględnionych w modelu.

Tabela 20. Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab	Ewerolimus
Anemia	1,72% (7/406)	7,81% (31/397)
Hipertryglicydemia	0,00% (0/406)	5,04% (20/397)

### Użyteczności

Użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badania CheckMate 025 (dane opisane jako niepublikowane w analizie wnioskodawcy), w którym pomiaru dokonywano (obok kwestionariusza FKSI-DRS) za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Pomiarów dokonywano co 2 tygodnie dla pacjentów przyjmujących niwolumab oraz co 4 tygodnie w przypadku pacjentów przyjmujących ewerolimus przez pierwsze 6 miesięcy badania. Następnie

miar użyteczności był wykonywany na 2 kolejnych wizytach kontrolnych, po czym co 3 miesiące przez rok, a następnie co 6 miesięcy.

W analizie przyjęto te same wartości użyteczności stanów zdrowia dla niwolumabu i ewerolimusu, równe średniej użyteczności dla wszystkich pacjentów. Użyteczności dla stanu bez progresji choroby zostały zróżnicowane ze względu na odpowiedź pacjenta na leczenie.

Dodatkowo przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie pod kątem użyteczności stanów zdrowia w raku nerkowokomórkowym, identyfikując publikacje Purmonen 2008 oraz Thompson Coon 2010.

Wartości użyteczności zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D**

Stan		Średnia	Błąd standardowy
Badanie CheckMate 025			
Brak progresji choroby	Całkowita/częściowa odpowiedź		
	Stabilna choroba		
Progresja choroby			
Purmonen 2008			
Brak progresji choroby		0,764	0,026
Progresja choroby		0,731	0,061
Thompson Coon 2010			
Brak progresji choroby		0,758	0,0293
Progresja choroby		0,683	0,0374

Uwzględniono też spadek użyteczności ze względu na zdarzenia niepożądane (ze względu na brak danych dla hipertryglicydemii przyjęto spadek użyteczności równy 0, a rzeczywisty spadek uwzględniono tylko w przypadku anemii w wysokości wynikającej z modelu oryginalnego (-0,081), który oparł się na raporcie dla pazopanibu przedłożonym do NICE).

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków (niwolumab oraz ewerolimus), koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji choroby oraz u schyłku życia pacjenta.

Zaproponowana przez Wnioskodawcę cena hurtowa leku wynosi [redacted] ([redacted] z RSS) z opakowanie zawierające jedną fiolkę 4 ml oraz [redacted] ([redacted] z RSS) za opakowanie zawierające jedną fiolkę 10 ml.

Ceny preparatów zawierających ewerolimus zostały ustalone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 maja 2016 r. (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem ceny nie uległy zmianie).

**Tabela 22. Cena ewerolimusu uwzględniona w analizie**

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Ewerolimus	5909990711567	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	12 088,44	12 692,86	12 692,86
Ewerolimus	5909990711598	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	16 159,18	16 967,14	16 967,14

CHB – cena hurtowa brutto, UCZ – urzędowa cena zbytu

Cena za 1 mg ewerolimusu różni się w zależności od opakowania – w analizie konserwatywnie przyjęto cenę niższą. Jest to jednocześnie cena opakowania, w którym zawartość substancji czynnej w jednej tabletki odpowiada dziennemu dawkowaniu leku w raku nerki.

Alternatywny koszt dla ewerolimusu został wyznaczony na podstawie Komunikatu DGL. Koszt niwolumabu i ewerolimusu w 4-tygodniowych cyklach leczenia zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Koszt niwolumabu i ewerolimusu w 4-tygodniowym cyklu leczenia**

Technologia lekowa	Dawkowanie	Dawka 4-tyg. [mg]	Koszt za 1 mg	4 tyg. koszt terapii
Ewerolimus - WLR	10 mg x dziennie	280	56,56 zł	15 836,00 zł
Ewerolimus - DGL	10 mg x dziennie	280	39,85 zł	11 157,22 zł
Niwolumab - brak RSS	3 mg/kg m.c. co 2 tyg.	484,18	[redacted]	[redacted]
Niwolumab - RSS	3 mg/kg m.c. co 2 tyg.	484,18	[redacted]	[redacted]



Ze względu na doustne podawanie ewerolimusu (tabletki) oraz możliwość wydania leku w ramach monitorowania terapii, nie naliczono kosztów podania ewerolimusu. Niwolumab natomiast podawany jest we wlewie dożylnym, który zgodnie z informacją dotyczącą podawania leku Opdivo powinien odbywać się w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza. W związku z tym koszt podania niwolumabu (468,00 zł) wyznaczono na podstawie świadczenia 5.08.07.0000003 *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*.

Koszt monitorowania określono na podstawie rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym wg procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki* (1 788,8 zł rocznie).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w przypadku anemii określono na podstawie analizy przeprowadzonej dla aksytynibu, zgodnie z którą przyjęto, że pacjent z anemią otrzymuje dwie jednostki koncentratu krwinek czerwonych (świadczenie 5.53.01.0000940: Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych). Koszt świadczenia to 360,88 zł, do którego należy doliczyć koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin, tj. 260,00 zł.

Odnosnie hipertryglicydemii, koszt jej leczenia oszacowano na 0 zł, ponieważ postępowanie terapeutyczne polega przede wszystkim na odpowiednim dobraniu diety.

Koszty po progresji choroby, kiedy następuje wykluczenie pacjenta z programu, określono zakładając, że u pacjentów będą wykonywane takie same badania diagnostyczne, jak w trakcie programu lekowego, a koszt monitorowania będzie taki sam, jak w ramach procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki* (137,13 zł na cykl).

Dodatkowo, na podstawie analizy ekonomicznej dla aksytynibu przyjęto, że raz na 2 miesiące 10% pacjentów będzie wymagało jednodniowej hospitalizacji (JGP L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych o koszcie 728,00 zł) oraz 20% pacjentów – przetoczenia krwi (koszty jak w przypadku leczenia anemii).

U wszystkich pacjentów w momencie przejścia do stanu „zgon” naliczono też jednorazowo koszt opieki paliatywnej (3 314,19 zł), na który składa się koszt pobytu w hospicjum (stacjonarnym lub dobowym), koszt stosowania leków przeciwbólowych oraz koszt wizyt w poradni paliatywnej.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania niwolumabu z ewerolimusem.

Tabela 24. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS

Parametr	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
QALY	2,1424	1,5094	0,6330
Koszty leków	385 167,67	128 760,79	256 406,88
Koszty podania leków	11 099,68	0,00	11 099,68
Pozostałe koszty	9 055,51	7 568,24	1 487,27
Koszty całkowite	405 322,85	136 329,03	268 993,82

Tabela 25. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS

Parametr	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
QALY	2,1424	1,5094	0,6330
Koszty leków			
Koszty podania leków	11 099,68	0,00	11 099,68
Pozostałe koszty	9 055,51	7 568,24	1 487,27
Koszty całkowite			

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS

Parametr	Porównanie niwolumabu z ewerolimusem	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Efekt inkrementalny [QALY]	0,6330	
Koszt inkrementalny [PLN]	268 993,82	
Inkrementalny współczynnik k kosztów- użyteczności ICUR	<b>424 956,33</b>	

Wnioskodawca oszacował, że niwolumab w porównaniu z ewerolimusem przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,6330 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 269 tys. zł w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej niwolumab **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**, zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS, a wartość współczynnika ICUR znacznie przekracza próg opłacalności (125 955 zł) i wynosi 424 956,33 zł/QALYG w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- **3 008,77 zł** za opakowanie 100 mg;
- **1 203,51 zł** za opakowanie 40 mg.

Cena progowa jest tym samym **znacznie niższa** od proponowanej ceny zbytu netto (100 mg: [redacted]; 40 mg: [redacted]).

**W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną analizę wrażliwości, przy czym żaden z rozpatrywanych scenariuszy nie przekłada się na zmianę wnioskowania z analizy (terapia niwolumabem zawsze jest **nieopłacalna**). Najwyższy wzrost współczynnika ICUR (do ponad 500 tys. zł w wariantcie bez RSS) ma miejsce przy modelowaniu PFS w oparciu o dwie niezależne krzywe dla niwolumabu i ewerolimusu. Największy spadek (do ok. 350 tys. zł) ma miejsce przy przyjęciu stóp dyskontowych na poziomie 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Cena progowa spada najznaczniej (do **969,80 zł** za opakowanie 40 mg i **2 424,49 zł** za opakowanie 100 mg), gdy cenę ewerolimusu przyjmuje się za komunikatem DGL. Cena progowa jest najwyższa (**1 304,60 zł** za opakowanie 40 mg oraz **3 261,49 zł** za opakowanie 100 mg) w wariantcie dyskontowania wskazanym wyżej (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych).

Analiza probabilistyczna wykazała, że w wariantcie bez RSS prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu wynosi właściwie 0% (0,2% symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności). Wyznaczono przedział ufności dla współczynnika ICUR: 424 956,33 zł/QALYG [210 293,20 - 1 139 835,31], który wskazuje na znaczną niepewność uzyskanych wyników, przy czym ICUR jednoznacznie przekracza próg opłacalności, a niepewny jest jedynie zakres tego przekroczenia.

W wariantcie z RSS, w 99,9% przypadków terapia niwolumabem daje lepsze efekty zdrowotne, ale jest droższa od terapii ewerolimusem. Dla 0,1% symulacji terapia niwolumabem dominuje nad stosowaniem ewerolimusu.

Poniżej progu opłacalności znajduje się 1,3% wyników. Wyznaczono następujący przedział ufności dla współczynnika ICUR: [redacted].

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Komparatorem pierwszego wyboru jest zgodnie z analizą wnioskodawcy ewerolimus, ponieważ dane NFZ wskazują, że stanowi on aktualną praktykę kliniczną i jest najczęściej stosowanym leczeniem II linii w zaawansowanym raku nerki. Potencjalnym komparatorem jest jednak także aksytyn b (a dalej sorafenib i pazopanib w mniejszym stopniu).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania, co obarcza wyniki znaczną niepewnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model opiera się o sparametryzowane krzywe PFS i OS, które determinują rozkład pacjentów na poszczególne stany zdrowia. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia dla PFS i OS wykorzystano do oszacowania liczby pacjentów znajdujących się w stanie choroby bez progresji, choroby z progresją lub u których stwierdzono zgon. Istniała konieczność ekstrapolowania dostępnych danych daleko poza horyzont czasowy badania, co oznacza znaczną niepewność uzyskanych wyników (horyzont czasowy modelu jest 25-letni, a okres obserwacji w badaniu CheckMate 025 wynosił ok. 18 miesięcy). Dodatkowo, problematyczne jest parametryzowanie krzywych, ponieważ krzywe PFS z badania CheckMate 025 nie spełniają założeń proporcjonalnego hazardu. Również krzywe przeżycia w badaniu CheckMate 025 przecinają się około 2,72 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, po czym rozchodzą się i są równoległe. Rodzi to wątpliwość co do wiarygodności wyznaczonego hazardu względnego dla przeżycia całkowitego, który określony został w oparciu o założenie proporcjonalnego hazardu.

Wątpliwości wokół przyjętych parametrów modelu omówiono w rozdziale „Ocena danych wejściowych do modelu”. Niepewność dostępnych danych klinicznych stanowi główne ograniczenie analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wiele istotnych parametrów modelu obciążonych jest znaczną niepewnością, co powoduje, że proponowana wysoka cena leku jest nieuzasadniona.

Poniżej opisano główne ograniczenia dostępnych danych:

- wyliczony w badaniu CheckMate 025 hazard względny dla przeżycia całkowitego (HR=0,73 (98,5% CI: 0,57-0,93; p=0,002) jest niepewny, ponieważ analiza została przerwana przy dość znacznej niedojrzałości danych (badania przerywane wcześniej mają tendencję do zawyżania efektu leczenia). W momencie przeprowadzenia interim analysis (czerwiec 2015 r.), którą uznano następnie za ostateczną, zmarło 398 z 821 uczestniczących pacjentów (48%), a czas obserwacji wynosił zaledwie 18 miesięcy;

- badanie CheckMate 025 wykazało, że tylko 15% pacjentów wciąż żyło po przyjmowaniu niwolumabu przez okres 2 lat (nieuwzględnione w analizie badania I fazy CheckMate 003 (n=34) oraz II fazy CheckMate 010 (n=168) wykazały odpowiednio, że 34% pacjentów wciąż żyło po 5 latach przyjmowania niwolumabu, a w drugim badaniu 44% chorych żyło po 3 latach przyjmowania leku). Mediana przeżycia wśród pacjentów przyjmujących niwolumab w badaniu CheckMate 025 wynosiła 25 miesięcy (w przypadku ewerolimusu 19,6 miesięcy), więc trudno uznać za wiarygodne, by więcej niż kilku pacjentów żyło po 5 latach przyjmowania leku. Horyzont czasowy modelu wynosi zaś 25 lat. Przeprowadzona **ekstrapolacja wyników** jest obarczona bardzo znaczną niepewnością i utrudnia wnioskowanie z analizy;

- krzywą przeżycia dla ewerolimusu parametryzowano w oparciu o krzywą z badania RECORD-1, porównującego ewerolimus z placebo (Motzer 2010), ponieważ w tym badaniu pacjenci nie stosowali kolejnych linii leczenia po progresji choroby - tak jak to przewiduje wnioskowany program lekowy - podczas gdy w badaniu CheckMate 025 chorzy nadal mogli przyjmować leki mimo progresji, co mogło mieć znaczny wpływ na uzyskiwaną korzyść z leczenia. Krzywą dla niwolumabu wyznaczono stosując do krzywej wyznaczonej dla ewerolimusu HR (0,73; 98,5% CI 0,57-0,93; p = 0,002) dla całkowitego przeżycia z badania CheckMate 025. Badania RECORD-1 oraz CheckMate 025 **różnią się** jednak znacznie między sobą – przede wszystkim w badaniu RECORD-1 w większości uczestniczyli pacjenci, którzy otrzymali wcześniej więcej niż 1 linię leczenia (89 pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia systemowego, a 327 ponad 1), podczas gdy w badaniu CheckMate większość, bo 72% uczestników, przyjęło wcześniej 1 linię leczenia antyangiogennej (a 28% 2 linie). Jak wykazała analiza podgrup, liczba przyjętych linii wcześniejszego leczenia ma duży wpływ na wyniki. Krzywą dla ewerolimusu wyznaczano więc na podstawie badania, w którym uczestniczyli mocno przelečení pacjenci, następnie odnosząc do niej – celem wyznaczenia krzywej dla niwolumabu – HR z badania, w którym w większości uczestniczyli chorzy po 1 linii wcześniejszej terapii, którzy dodatkowo mogli otrzymywać dalsze leczenie mimo progresji choroby po otrzymaniu niwolumabu;

- nie jest pewne czy zaobserwowanie korzyści z leczenia dla całej populacji chorych z badania CheckMate 025 oznacza, że korzyść ze stosowania niwolumabu jest możliwa do uzyskania we wszystkich **podgrupach chorych**. Istotną statystycznie korzyść z leczenia wykazano jedynie w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej przyjęli 1 linię leczenia, ale już nie wśród chorych którzy otrzymali 2 linie wcześniejszej terapii. Niwolumab nie był też istotnie statystycznie lepszy w grupie chorych o korzystnym rokowaniu, a wśród chorych powyżej 75 roku życia wynik jest nieistotnie statystycznie lepszy dla ewerolimusu. Budzi to wątpliwości, czy wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu zgodnie z wnioskiem odniosą korzyść z leczenia. Model nie rozróżnia pacjentów ze względu na rokowanie czy ilość wcześniejszych terapii;

- wątpliwości budzą przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia – są one zaskakująco wysokie, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że przyjęta w analizie podstawowej na podstawie badania CheckMate 025 wartość użyteczności dla stanu zdrowia **po progresji choroby** jest wyższa (0,851) niż wynikające z literatury wartości użyteczności dla stanu zdrowia **bez progresji** (0,764 wg publikacji Purmonen 2008 oraz 0,758 wg Thompson Coon 2010). Badanie CheckMate 025 było badaniem niezaślepieniem, co może przekładać się na skłonność pacjentów do przeceniania korzyści ze stosowania nowej interwencji. W badaniu z różną częstotliwością dokonywano też pomiaru użyteczności wśród pacjentów przyjmujących niwolumab i ewerolimus. Dodatkowym, drobnym ograniczeniem modelu jest fakt, że przyjęto bez rozróżnienia taką samą wartość użyteczności dla chorych z odpowiedzią na leczenie całkowitą, jak i częściową.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast wątpliwe założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziałach „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” oraz „Ocena danych wejściowych do modelu”.

W ramach walidacji konwergencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych porównujących niwolumab z ewerolimusem. Odnaleziono dane dotyczą porównania ewerolimusu z innymi lekami.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przedstawiony model nie wymagał przeprowadzenia obliczeń własnych.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania **niwolumabu** w ramach programu lekowego „**Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)**” w porównaniu z ewerolimusem. Pominięto porównanie z aksytynibem.

Wykonana została analiza kosztów-użyteczności w 25-letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego w wariantach bez i z uwzględnieniem RSS.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych NWB stosowanego w ramach proponowanego Programu Lekowego („Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64”).

##### Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego stosowanego w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszym stosowaniu immunoterapii. Do leczenia NWB mieliby się kwalifikować pacjenci bez względu na rokowania wg skali MSKCC.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego – NFZ.

##### Horyzont czasowy

Trzy-letni – lata 2017-2019 – przy założeniu, że NWB będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego PL począwszy od 1 stycznia 2017 roku.

##### Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC leczeni są EWE lub AKS w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, natomiast pacjenci z niekorzystnym rokowaniem wg w/w skali leczeni są paliatywnie,
- nowy, w którym część pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC jest leczona NWB w ramach proponowanego Programu Lekowego, a pozostała część – EWE lub AKS w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” i podobnie, część pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC jest leczona NWB, a pozostała część – paliatywnie.

Wyniki kalkulacji przedstawiono rozłącznie dla rozpatrywanych scenariuszy, a także w postaci ich inkrementów. Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości. Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariancie bez i z RSS.

##### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

W związku z postulowanym w scenariuszu nowym refundowaniem wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu lekowego i założeniem, że zostanie utworzona dla niego nowa grupa limitowa, limit finansowania preparatu będzie równy jego cenie hurtowej brutto, a pacjentowi będzie wydawany bezpłatnie.

##### Forma analizy

Oprócz analizy w wersji papierowej wnioskodawca dostarczył kalkulator w pliku Excel pozwalający na odpowiednie szacowania.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

### Populacja z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC

Ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania wielkości populacji docelowej na podstawie danych literaturowych wnioskodawca postanowił o przeprowadzenia tego szacowania na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla EWE i AKS stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Substancje te zostały wybrane jako komparatory NWB w grupie chorych o rokowaniu korzystnym i pośrednim wg skali MSKCC ze względu na zbliżone kryteria kwalifikacji do leczenia nimi w ramach w/w programu oraz do leczenia NWB w ramach proponowanego Programu Lekowego.

Wykorzystane dane sprzedażowe NFZ obejmowały lata lipiec 2012-styczeń 2016 – dla EWE od lipca 2012 roku, dla AKS od maja 2014 roku. Wnioskodawca pobrał je z portalu [ikarpro.pl](http://ikarpro.pl), który z kolei opiera się na danych z Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekowej NFZ, raportujących liczbę opakowań i kwoty refundacji dla konkretnych produktów leczniczych. Po wyznaczeniu ilości miligram obu substancji zrefundowanych w każdym z miesięcy w/w okresów czasu i dokonaniu odpowiednich korekt wnioskodawca dopasował do nich krzywe logarytmiczne i przeprowadził ekstrapolacje na okres luty 2016 – grudzień 2019.

Następnie, wykorzystując schemat dawkowania rozpatrywanych w analizie komparatorów dla NWB oraz średnią długość leczenia nimi pacjentów, wnioskodawca dla każdego miesiąca określił liczbę pacjentów leczonych z rozróżnieniem pacjentów rozpoczynających leczenie i pacjentów kontynuujących terapię wcześniej (tj. w poprzednich miesiącach) rozpoczętą. Schematy dawkowania EWE i AKS wzięto z programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, z kolei średnią długość leczenia nimi pacjentów wyznaczono na podstawie krzywych PFS (na podstawie badania CheckMate 025 dla EWE i badania Rini 2011 dla AKS).

Ostatecznie, wnioskodawca wyznaczył liczebność populacji docelowej w zakresie pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC jako sumę pacjentów rozpoczynających terapię EWE lub AKS w latach 2017-2019. Wnioskodawca założył następnie, że NWB będzie przejmował w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy rynek łączny EWE i AKS z dynamiką, z jaką AKS po objęciu refundacją, tj. w latach 2014-2017, przejmował i będzie, na podstawie dostępnych danych, przejmował rynek EWE. Ponadto przyjął, że udziały EWE i AKS będą zmniejszone proporcjonalnie o przyjęte rozpowszechnienie NWB.

### Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC

W odniesieniu do pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” nie daje możliwości ich leczenia, wobec czego wnioskodawca uznał, że tacy pacjenci leczeni są obecnie paliatywnie. Wyznaczając liczebność populacji takich osób wnioskodawca sięgnął po dane literaturowe z dwóch publikacji – Szmit 2012 oraz Tupikowski 2015 – wyszukane w ramach przeglądu systematycznego bazy Medline oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej i na ich podstawie ustalił odsetek osób z rokowaniem niekorzystnym wśród wszystkich z przerzutowym rakiem nerki, który dodatkowo był zbieżny z odsetkiem osób z rozważanym rokowaniem zakwalifikowanym do badania CheckMate 025. Przyjmując następnie, że wyznaczona we wcześniej opisany sposób liczba pacjentów z rokowaniem korzystnym i pośrednim stanowi odsetek dopełniający do 100% populacji docelowej, wyznaczył liczbę osób z rokowaniem niekorzystnym.

Wnioskodawca przyjął, że średnia długość leczenia paliatywnego w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem będzie wynosić 4 miesiące – zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi w leczeniu systemowym rozsialego raka nerkowokomórkowego opisanymi w publikacji Stec 2014. Z kolei ze względu na brak danych pozwalających określić dynamikę przejmowania przez NWB rynku leczenia paliatywnego przyjął, iż będzie ona taka sama, jak w populacji pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim.

W odniesieniu do wszystkich pacjentów, bez względu na rokowanie wg skali MSKCC, schemat dawkowania NWB wzięto z proponowanego dla niego Programu Lekowego, a średnią długość leczenia nim pacjentów wyznaczono na podstawie krzywej PFS (na podstawie badania CheckMate 025).

W analizie wnioskodawca, poza danymi sprzedażowymi i literaturowymi, posiłkował się także opiniami ekspertów klinicznych [REDACTED].

[REDACTED]. Opinie te zostały wykorzystane m.in. w ramach analizy wrażliwości.

### **Koszty**

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie: leków, ich podania, diagnostyki/monitorowania terapii, leczenia wybranych zdarzeń niepożądanych oraz leczenia paliatywnego.

#### Koszt leków

Koszty NWB zostały zaczerpnięte od wnioskodawcy i skalkulowane bez i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. Koszty EWE i AKS ustalono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.

w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) [OMZ 25.04.2016]. Dla obu leków dostępne były po dwa opakowania. Cena za mg EWE różniła się między dostępnymi opakowaniami i w konsekwencji w analizie wykorzystano cenę tego, dla którego 1 mg tej substancji był tańszy (tj. zawierającego tabletki o zawartości 10 mg). W przypadku AKS cena za mg była taka sama w przypadku obu dostępnych opakowań.

#### Koszt podania leków

NWB podaje się w postaci wlewu i.v., w związku z czym w analizie przyjęto, że w tym celu konieczne będzie hospitalizowanie pacjenta. Koszt tej hospitalizacji wyznaczono na podstawie świadczenia 'Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu' zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 27/2016/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), analogicznie jak w przypadku programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [ZP NFZ 27/2016/DGL]. W odniesieniu do EWE i AKS, które podawane są doustnie w postaci tabletek, przyjęto, że podanie to nie będzie generować odrębnych kosztów.

#### Koszty diagnostyki/monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie poszczególnych terapii (w tym wydawanie pacjentowi EWE i AKS do samodzielnego podania) będzie prowadzone i rozliczane w ramach ryczałtu za diagnostykę w programach lekowych. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii NWB oraz jego komparatorów określono zgodnie z w/w Zarządzeniem Prezesa NFZ, również analogicznie jak w przypadku programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

#### Koszt leczenia wybranych zdarzeń niepożądanych

Analogicznie do analizy ekonomicznej, w AWB wnioskodawca uwzględnił 2 zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia: anemię i hipertryglicydemie, przy czym nie w odniesieniu do leczenia paliatywnego – w tym przypadku założył, że nie będzie ono powodowało żadnych efektów ubocznych. Koszt leczenia powyższych określono na podstawie analizy ekonomicznej.

#### Koszt leczenia paliatywnego

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w AWB przyjęto, że leczenie paliatywne będzie odbywać się w ramach 'Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej /hospicjum stacjonarnym' lub 'Świadczenia w hospicjum domowym'. Koszt leczenia powyższego określono na podstawie analizy ekonomicznej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Liczebność populacji w odniesieniu do pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku: oszacowania wnioskodawcy

Populacja	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
Populacja docelowa – pacjenci kwalifikujący się do leczenia NWB/którzy mogliby rozpocząć leczenie NWB	660 w tym 549 k/p i 111 nk	699 w tym 581 k/p i 118 nk	734 w tym 610 k/p i 124 nk
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym – rozpoczynający leczenie NWB w danym roku	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – rozpoczynający leczenie NWB w danym roku	138 w tym 115 k/p i 23 nk	215 w tym 179 k/p i 36 nk	271 w tym 225 k/p i 46 nk

k/p – pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, nk – pacjenci z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC

Tabela 29. Najistotniejsze parametry analizy: oszacowania wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru			Uzasadnienie
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	
Rozpowszechnienie NWB	21%	31%	37%	Dla pacjentów z rokowaniem k/p wg skali MSKCC: takie samo, jak rozpowszechnienie AKS w pierwszych trzech latach jego refundacji, tj. w od marca 2014 do lutego 2017. Dla pacjentów z rokowaniem nk wg skali MSKCC: brak danych pozwalających określić rozpowszechnienie NWB wśród takich



				pacjentów w scenariuszu nowym, dlatego przyjęto, iż będzie ono takie samo jak w populacji pacjentów z rokowaniem k/p
Średnia długość terapii lekami (m-ce)	<b>NWB</b>	<b>EWE</b>	<b>AKS</b>	-
	11,7	7,6	7,4	Na podstawie krzywych PFS badania CheckMate 025 i Rini 2011
Średnia długość terapii paliatywnej (m-ce)	4			Stec 2014
Miesięczny koszt terapii (zł)	<b>NWB</b>			-
	bez RSS: <span style="background-color: yellow;">          </span>			Dane wnioskodawcy
	z RSS: <span style="background-color: yellow;">          </span>			
	<b>EWE</b>	<b>AKS</b>		-
	17 214,58	22 585,97		OMZ 25.04.2016
	<b>Terapia paliatywna</b>			-
3 239,57			Analiza ekonomiczna ('Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym' lub 'Świadczenie w hospicjum domowym')	

k/p – pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, nk – pacjenci z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Koszty	Perspektywa NFZ bez RSS (mln zł)			Perspektywa NFZ z RSS (mln zł)		
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
<b>Scenariusz istniejący</b>						
<b>NWB</b>	0	0	0	0	0	0
<b>EWE</b>	43,3	44,2	45,0	43,3	44,2	45,0
<b>AKS</b>	34,6	39,2	43,0	34,6	39,2	43,0
<b>Leczenie paliatywne</b>	1,4	1,5	1,6	1,4	1,5	1,6
<b>Podanie leków</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Diagnostyka/monitorowanie</b>	0,6	0,6	0,7	0,6	0,6	0,7
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
<b>Sumarycznie</b>	80,0	85,6	90,2	80,0	85,6	90,2
<b>Scenariusz nowy</b>						
<b>NWB</b>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>
<b>EWE</b>	37,3	31,3	29,1	37,3	31,3	29,1
<b>AKS</b>	29,8	27,8	27,8	29,8	27,8	27,8
<b>Leczenie paliatywne</b>	1,2	1,1	1,0	1,2	1,1	1,0
<b>Podanie leków</b>	0,8	2,2	2,9	0,8	2,2	2,9
<b>Diagnostyka/monitorowanie</b>	0,6	0,8	0,9	0,6	0,8	0,9
<b>Leczenie zdarzeń niepożądanych</b>	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
<b>Sumarycznie</b>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>
<b>Koszty inkrementalne</b>						
<b>NWB</b>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>
<b>EWE</b>	-5,9	-12,9	-15,9	-5,9	-12,9	-15,9

Koszty	Perspektywa NFZ bez RSS (mln zł)			Perspektywa NFZ z RSS (mln zł)		
	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
AKS	-4,9	-11,5	-15,2	-4,9	-11,5	-15,2
Leczenie paliatywne	-0,2	-0,5	-0,6	-0,2	-0,5	-0,6
Podanie leków	0,8	2,2	2,9	0,8	2,2	2,9
Diagnostyka/monitorowanie	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,2
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sumarycznie						

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach proponowanego Programu Lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: [ ] mln złotych, [ ] mln złotych i [ ] mln złotych, a z uwzględnieniem RSS: [ ] mln złotych, [ ] mln złotych i [ ] mln złotych w latach 2017, 2018 i 2019, odpowiednio. Koszty refundacji samego niwolumabu w analogicznych latach w wariantach bez RSS będą na poziomie [ ] mln zł, [ ] mln zł i [ ] mln zł, a w wariantach z RSS – [ ] mln zł, [ ] mln zł i [ ] mln zł.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca szacował wielkość populacji docelowej przede wszystkim w oparciu o dane sprzedażowe komparatorów NWB – EWE i AKS. Takie podejście należy uznać za prawidłowe w sytuacji braku odpowiednich danych tylko literaturowych z jednej strony i zbieżności w zakresie podstawowych, tj. odnoszących się do rozpoznania zasadniczego RCC (rak jasnokomórkowy lub w przewodzie jasnokomórkowy kwalifikujący się do II linii leczenia systemowego) kryteriów kwalifikacji pacjentów wg programu dla EWE i AKS obecnie funkcjonującego z tymi wg programu proponowanego dla NWB z drugiej. Powyższe należy również rozpatrywać w kontekście zapisów rozdziału 3.1.2.2. oraz 3.6. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/NIE	TAK – wnioskodawca przedstawił uzasadnienie. NIE – uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę nie jest prawidłowe – wnioskodawca twierdzi, że „zgodnie z wynikami (...) analizy, w latach 2018 i 2019 następuje stabilizacja zarówno liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, jak i całkowitej liczby pacjentów leczonych niwolumabem, horyzont czasowy analizy obejmuje zatem moment ustalenia się stanu równowagi.” Wg modelu wnioskodawcy w roku 2018 i 2019 rozpoczynać leczenie NWB ma 215 i 271 pacjentów, a być leczonych w ogóle (tj. rozpoczynać leczenie i kontynuować to zaczęte we wcześniejszym roku) – 345 i 464, odpowiednio, co trudno uznać za stabilizację rynku. Jakkolwiek, wymagania w tym zakresie Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań są spełnione – horyzont AWB obejmuje min. 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/NIE	TAK – w odniesieniu do finansowania leków oraz świadczeń uwzględnionych w analizie. NIE – w odniesieniu do świadczeń nieuwzględnionych w analizie – w odniesieniu do kosztów realizacji programu lekowego wnioskodawca uwzględnił koszty świadczenia 'Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu' (właściwy tylko dla NWB ze względu na drogę jego podania) oraz ryczałt za diagnostykę w ramach programów lekowych (właściwy dla każdego z analizowanych leków) analogicznie, jak jest to robione w obecnie obowiązującym programie „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Jakkolwiek, pominięte zostały koszty związane z realizacją innych świadczeń typowych dla w/w programu – 'Hospitalizacja związana z wykonaniem programu' oraz 'Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu', które najprawdopodobniej będą uwzględnione w programie dla NWB, jeśli zostanie on objęty refundacją. Wnioskodawca nie uzasadnił takiego postępowania.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Wnioskodawca założył, że w odniesieniu do pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC NWB będzie przejmował w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy rynek łączny EWE i AKS z dynamiką, z jaką AKS po objęciu refundacją przejmował rynek EWE</p> <p>i że udziały EWE i AKS będą zmniejszone proporcjonalnie o przyjęte rozpowszechnienie NWB. Zauważyć należy, że tylko w odniesieniu do EWE dostępne jest RCT bezpośrednio porównujące ten lek do NWB, które wykazało przewagę NWB nad EWE w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa. Wobec tego wydaje się, że NWB będzie bardziej przejmował rynek EWE niż rynek AKS, czego wnioskodawca nie rozważał, nawet w analizie wrażliwości. W analizie tej (patrz rozdział 6.7.2.) przetestował natomiast wpływ na wyniki zmiany ceny EWE i AKS z tych szacowanych na podstawie Obwieszczeń Ministra Zdrowia na te wg Komunikatów DGL ze stycznia 2016 roku – te ostatnie wskazują, że koszty miesięcznych terapii EWE i AKS nie różnią się znacznie. W związku z tym, jeżeli efektywne ceny powyższych leków utrzymają się na podobnym poziomie przez kolejne lata, a czas trwania terapii nimi będzie podobny, jak wylicza wnioskodawca (w analizie podstawowej oraz wariant D1 analizy wrażliwości), stopień, w jakim NWB będzie przejmował ich rozłączne rynki nie powinien wpływać istotnie na wyniki analizy.</p> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę wyniki badania CheckMate 025 w zestawieniu z obecnie dostępnymi opcjami dla pacjentów na rozważanym etapie choroby, wydaje się, że NWB będzie w większym stopniu przejmował łączny rynek EWE i AKS niż AKS przejmował rynek EWE, i w odniesieniu do pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC będzie bardziej przejmował rynek terapii paliatywnej niż AKS przejmował rynek EWE w grupie pacjentów z rokowaniem korzystnym i pośrednim. Takie możliwości przetestował wnioskodawca w analizie wrażliwości (dodatkowo patrz rozdział 6.3.2., 6.3.3. oraz 6.4.). Powyższe należy również rozpatrywać w kontekście zapisów rozdziału 3.1.2.2. oraz 3.6. niniejszej AWA.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	<p>TAK – dla EWE.</p> <p>NIE – dla AKS i opieki paliatywnej – w AKL i AE wnioskodawca wskazał EWE jako jedyny komparator NWB. W związku z powyższym ani AKS ani opieka paliatywna jako komparatory NWB w ramach ocenianego wniosku refundacyjnego nie były przez wnioskodawcę poddane ani ocenie klinicznej ani ekonomicznej.</p> <p>Powyższe należy również rozpatrywać w kontekście zapisów rozdziału 3.1.2.2. oraz 3.6. niniejszej AWA.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	<p>Wnioskodawca opierał swoje szacowania głównie na danych z portalu ikarpro.pl, który pobiera je z comiesięcznych Komunikatów DGL NFZ raportujących liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych leków, w tym EWE i AKS, i łączną kwotę ich refundacji.</p> <p>Analitycy Agencji uzyskali dane na temat liczby pacjentów leczonych EWE i AKS w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w latach 2012-2016 (do pierwszej połowy), jakkolwiek na ich podstawie nie da się wyliczyć, w sposób analogiczny do wnioskodawcy, prognozowanej na lata horyzontu czasowego analizy liczby pacjentów leczonych powyższymi lekami. Jednakże zestawienie liczby pacjentów leczonych EWE i AKS dotychczas w ramach w/w programu z liczbą pacjentów kwalifikujących się do leczenia NWB w latach horyzontu czasowego analizy wnioskodawcy sugeruje, że jego wyliczenia nie są obciążone dużym błędem. Dodatkowo – patrz rozdział 6.3.1.</p> <p>Powyższe należy również rozpatrywać w kontekście zapisów rozdziału 3.1.2.2. oraz 3.6. niniejszej AWA.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, jej wyniki zostały opisane w rozdziale 6.3.2.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu przedstawionym w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy nie zidentyfikowano błędów znacząco wpływających na wyniki analizy.

#### Populacja docelowa

Jak wskazano powyżej, wnioskodawca w celu oszacowania wielkości populacji docelowej w głównej mierze korzystał z danych dla EWE i AKS z lat 2012-2016 z portalu [ikarpro.pl](http://ikarpro.pl), który ma raportować przedstawiane co miesiąc przez NFZ Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych leków i łącznej kwocie tej refundacji. Ze względu na fakt, że jest to portal komercyjny, analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację poprawności raportowanych tam informacji poprzez sprawdzenie danych z kilkunastu wybranych losowo Komunikatów DGL pobranych ze strony internetowej NFZ z tymi przedstawionymi w portalu i przez wnioskodawcę w jego arkuszu kalkulacyjnym (po przeliczeniu na mg substancji) i nie stwierdzili w tym zakresie żadnych nieprawidłowości.

Po przeprowadzeniu odpowiednich korekt, co również zostało opisane powyżej, wnioskodawca dopasował do uzyskanych danych o liczbie mg każdej z substancji krzywą logarytmiczną. Nie poinformował przy tym, z jakiego powodu zdecydował się na wybór właśnie tej spośród kilku innych. Jakkolwiek, analitycy Agencji przetestowali te, które są możliwe do zastosowania w arkuszu Excel i ostatecznie stwierdzili, że rzeczywiście, najlepsze dopasowanie daje krzywa logarytmiczna. Rozważana była również krzywa potęgowa dająca wyższy wskaźnik  $R^2$  zarówno dla EWE, jak i AKS, jakkolwiek w przypadku EWE krzywa potęgowa dawała w kolejnych latach większy niż krzywa logarytmiczna wzrost zużycia EWE, co wydaje się mało prawdopodobne biorąc pod uwagę wzrostowy trend zużycia AKS widoczny na podstawie danych NFZ, natomiast w odniesieniu do AKS krzywa potęgowa w analogicznych latach sugerowała bardzo znaczny i prawie liniowy wzrost zużycia tego leku, co również wydaje się mało prawdopodobne.

Jak wskazano w rozdziale 6.3., analitycy Agencji uzyskali dane na temat liczby pacjentów leczonych EWE i AKS w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w latach 2012-2016 (do pierwszej połowy), jakkolwiek na ich podstawie nie da się wyliczyć, w sposób analogiczny do wnioskodawcy, prognozowanej na lata horyzontu czasowego analizy liczby pacjentów leczonych powyższymi lekami. Wynika to z faktu, że dane te przedstawione są w ujęciu rocznym, a nie miesięcznym, jak w analizie wnioskodawcy, ponadto są niepełne dla roku 2016 (tj. do czerwca). Jednakże zestawienie liczby pacjentów leczonych EWE i AKS dotychczas w ramach w/w programu z liczbą pacjentów leczonych tymi lekami w scenariuszu istniejącym w latach horyzontu czasowego analizy wnioskodawcy sugeruje, że jego wyliczenia nie są obciążone dużym błędem – patrz tabela poniżej.

Tabela 32. Liczba pacjentów leczonych EWE i AKS – w latach 2014-2016 (do pierwszej połowy) wg danych NFZ i w latach 2017-2019 wg wyliczeń wnioskodawcy

	Liczba pacjentów leczonych wg NFZ w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”			Liczba pacjentów leczonych wg wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym		
	2014	2015	2016 (do 1 połowy)	2017	2018	2019
<b>EWE</b>	498	498	323	516	522	536
<b>AKS</b>	97	222	183	315	360	393

Na podstawie danych o liczbie pacjentów leczonych w danym roku EWE i AKS w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” udostępnionych przez NFZ analitycy Agencji wyznaczyli dynamikę w skali roku przejmowania przez AKS rynku EWE w latach 2014-2016 po objęciu AKS refundacją w 2014 roku i dla lat 2015 i 2016 roku uzyskali wyniki bardzo zbliżone (30,8% i 36,2%, odpowiednio) do tych wnioskodawcy wyznaczonych na podstawie danych sprzedażowych z Komunikatów DGL NFZ o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię. Wyjątek stanowić może pierwszy, tj. 2014 rok, w którym wg wyliczeń analityków Agencji AKS w skali roku przejął rynek EWE w 16,3%, a wg wnioskodawcy – 21%. Rozbieżności te wynikają najprawdopodobniej właśnie z faktu korzystania z nieco innych danych (o pacjentach leczonych w przypadku

przeliczeń analityków Agencji ze względu na dostępność tylko takich oraz danych o pacjentach rozpoczynających terapię w przypadku wnioskodawcy), co miało znaczenie właśnie dla pierwszego roku niniejszej analizy, tj. 2014.

Należy mieć również na uwadze, że ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, w szczególności odnoszące się do pomiarów czasu do progresji, mają zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowane zostały zmiany parametrów związanych z liczebnością populacji docelowej, rozpowszechnieniem NWB, średniej długości terapii oraz miesięcznego kosztu terapii EWE i AKS. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Uzasadnienie
		Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	
Liczebność populacji docelowej	A1	■	■	■	■
Rozpowszechnienie NWB w populacji pacjentów k/p	B1	7%	16%	22%	Dolna granica przedziału ufności dla wartości przyjętej w a. podstawowej
	B2	35%	45%	51%	Górna granica przedziału ufności dla wartości przyjętej w a. podstawowej
Rozpowszechnienie NWB w populacji pacjentów nk	C1	100%	100%	100%	Brak aktywnego komparatora w tak zdefiniowanej populacji (dostępne tylko leczenie paliatywne)
Średnia długość terapii (m-ce)		NWB	EWE	AKS	-
	D1	■	■	■	■
	D2	■	■	■	■
Miesięczny koszt terapii		EWE		AKS	-
	E1	12 128,50 zł		12 683,98 zł	Wg Komunikatu DGL za styczeń 2016

k/p – pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, nk – pacjenci z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy w postaci wydatków inkrementalnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy w postaci wydatków inkrementalnych

Wariant	bez RSS (mln zł)			z RSS (mln zł)		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
A. podstawowa	■	■	■	■	■	■
A1	■	■	■	■	■	■
B1	■	■	■	■	■	■
B2	■	■	■	■	■	■
C1	■	■	■	■	■	■
D1	■	■	■	■	■	■
D2	■	■	■	■	■	■
E1	■	■	■	■	■	■

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ze wszystkich przetestowanych zmian parametrów ma wzrost do 100% rozpowszechnienia NWB w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC (o 120%/137% w roku 2017, 63%/69% w roku 2018 oraz 44%/49% w roku 2019 w wariancie bez RSS/z RSS), z kolei największy wpływ na spadek –

skrócenie do wartości median PFS z badań klinicznych średniej długości terapii NWB, EWE i AKS (o 44%/47% w roku 2017, 66%/70% w roku 2018 oraz 69%/73% w roku 2019 w wariancie bez RSS/z RSS).

Dodatkowo, analitycy Agencji przeprowadzili wielokierunkową analizę wrażliwości, co było możliwe do wykonania w arkuszu dostarczonym przez wnioskodawcę. Jej wyniki przedstawione są w rozdziale poniżej.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych, za wyjątkiem wielokierunkowej analizy wrażliwości, w której uwzględnili parametry o najprawdopodobniejszych wartościach w ich opinii. W odniesieniu do rozpowszechnienia NWB w populacji docelowej, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z rokowaniem niekorzystnym wg skali MSKCC, przyjęta wartość parametru jest pewnym uproszczeniem (szczegóły – patrz rozdział 6.4.), które miało za zadanie zobrazować w połączeniu z innymi parametrami analizy wielokierunkowej, jak kształtowałyby się wydatki inkrementalne, gdyby pacjenci częściej niż wskazuje na to analiza podstawowa stosowali NWB zamiast jego komparatorów, co jest możliwe, gdy weźmie się pod uwagę wyniki badania CheckMate 025.

Tabela 35. Parametry wielokierunkowej analizy wrażliwości na podstawie modelu wnioskodawcy

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Uzasadnienie
		Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	
Liczebność populacji docelowej	A0	660	699	734	Na podstawie danych sprzedażowych i średniej długości trwania terapii
Rozpowszechnienie NWB w populacji pacjentów k/p	B2	35%	45%	51%	Górna granica przedziału ufności dla wartości przyjętej w a. podstawowej. Ponadto, wykazanie na korzyść NWB w porównaniu do EWE w badaniu CheckMate 025 istotnego statystycznie wydłużenia OS i lepszego profilu bezpieczeństwa przy braku badania bezpośrednio porównującego NWB do AKS sugeruje, że NWB będzie przejmował rynek obu leków bardziej dynamicznie, niż AKS po objęciu w 2014 roku refundacją przejmował rynek EWE. Jak wskazano w rozdziale 6.3. korzystne dla NWB w porównaniu do EWE wyniki badania CheckMate 025 sugerują także, że NWB będzie bardziej przejmował rynek EWE niż AKS, jakkolwiek jeżeli efektywne ceny tych leków będą do siebie zbliżone tak, jak wskazuje na to Komunikat DGL za styczeń 2016 roku, a średnia długość trwania terapii EWE będzie zbliżona do średniej długości trwania terapii AKS, stopień, w jakim NWB będzie przejmował ich rynki nie powinien wpływać istotnie na wyniki analizy.
Rozpowszechnienie NWB w populacji pacjentów nk	C1	100%	100%	100%	Brak aktywnego komparatora w tak zdefiniowanej populacji (dostępne tylko leczenie paliatywne).
Średnia długość terapii (m-ce)		NWB	EWE	AKS	-
	D0	11,7	7,6	7,4	Na podstawie krzywych PFS badania CheckMate 025 i Rini 2011.
Miesięczny koszt terapii (zł)		EWE		AKS	-
	E1	12 128,50		12 683,98	Wg Komunikatu DGL za styczeń 2016 – wykorzystanie efektywnych, tj. po uwzględnieniu RSS, cen komparatorów NWB.

k/p – pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, nk – pacjenci z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wykonanej na podstawie modelu wnioskodawcy w postaci wydatków inkrementalnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości na podstawie modelu wnioskodawcy w postaci wydatków inkrementalnych

Wariant	bez RSS (mln zł)			z RSS (mln zł)		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
A. podstawowa	■	■	■	■	■	■
Analiza wielokierunkowa	■	■	■	■	■	■

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wykonanej na podstawie modelu wnioskodawcy wykazały istotny wzrost wydatków inkrementalnych w porównaniu do analizy podstawowej – ponad 3-krotny w roku 2017, ponad 2-krotny w roku 208 i około 2-krotny w roku 2019 zarówno w wariancie bez, jak i z RSS.

## 6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała znaczny wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, szczególnie w drugim i trzecim roku refundacji, wynikający w głównej mierze z ceny wnioskowanego produktu leczniczego – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem NWB jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu terapii EWE i AKS, przyjmując ceny efektywne tych dwóch ostatnich. Zaproponowany dla NWB RSS nie daje przy tym znaczącego spadku kosztów. Uwagę zwraca duża zależność wyników analizy od przyjętych założeń odnośnie stopnia rozpowszechnienia NWB w populacji docelowej – wydatki inkrementalne wzrastają tym bardziej, im bardziej NWB przejmuje rynki komparatorów – który to parametr wydaje się jednocześnie najmniej pewnym ze wszystkich rozważanych. Jest to skutkiem braku odpowiednich danych, na których można oprzeć szacunki – wnioskodawca w analizie podstawowej założył, że NWB w latach horyzontu czasowego analizy będzie tak przejmować rynek łączny EWE i AKS, jak AKS dotychczas przejmował rynek EWE i trudno mieć do takiego podejścia zastrzeżenia. Jakkolwiek, jak opisuje to sam wnioskodawca, to, w jaki sposób NWB będzie rzeczywiście rozpowszechniony w populacji docelowej jest na dzień dzisiejszy niepewne – z jednej strony jedyne badanie bezpośrednie w populacji docelowej – CheckMate 025 – wskazuje na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa NWB nad EWE, z drugiej konieczność dożylnego podawania NWB raz na dwa tygodnie może być dla wcześniej leczonych pacjentów obciążonych tak ciężkim rozpoznaniem jak zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerki zbyt uciążliwe.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy przedstawia rozwiązania, których wprowadzenie w latach 2017 – 2019 spowoduje oszczędności w ramach budżetu na refundację pozwalające pokryć koszty refundacji wnioskowanej terapii. Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją niwolumabu stanowić ma proponowany przez wnioskodawcę RSS oraz wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab w ramach grupy limitowej 1082.0.

Zgodnie z ustawą o refundacji, „Urzędowa cena zbytu, [...] z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”. W związku z tym, że preparat Herceptin jest jedynym refundowanym preparatem w grupie limitowej 1082.0, a jego ochrona patentowa wygasła, wprowadzenie leku generycznego spowoduje spadek kosztów refundacji leków z wspomnianej grupy limitowej o przynajmniej 25%.

Na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatu Herceptin w okresie od lipca 2012 do stycznia 2016 przyjęto, że miesięczne zużycie trastuzumabu w okresie luty 2016 – grudzień 2019 będzie równe średniemu zużyciu z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne były dane sprzedażowe (luty 2015–styczeń 2016). Założenie to ma charakter upraszczający i jest jednocześnie rozwiązaniem konserwatywnym, analizowane trendy wskazują na tendencję wzrostową zużycia ocenianych leków (większe zużycie preparatu oznacza potencjalnie większe oszczędności w sytuacji wprowadzenia na rynek odpowiednika preparatu Herceptin). Przy założeniu, że wprowadzenie leku generycznego obniży obecny limit finansowania o 25%, stworzono prognozę wydatków płatnika publicznego. Prognozowane oszczędności wynikające z wprowadzenia na rynek jednego z leków generycznych opisano w poniższej tabeli. W analizie przyjęto założenie, że środki uzyskane w latach poprzednich zostaną użyte do uzupełnienia środków w kolejnych latach.

Tabela 37. Szacowania analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

Kategoria wyniku	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019	Lata 2017-2019
Oszczędności związane z wprowadzeniem na rynek leku generycznego w grupie limitowej 1082.0	40,5 mln zł	40,5 mln zł	40, 5 mln zł	121,6 mln zł



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu (produkty lecznicze Opdivo) w leczeniu raka nerki przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
  - Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
  - Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
  - Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
  - Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
  - Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6 października 2016 r. Szczegóły odnalezionych dokumentów i rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Przegląd rekomendacji odnośnie finansowania niwolumabu w leczeniu raka nerki

Organizacja, rok	Treść	Rekomendacja
<b>NICE 2016</b> (Wielka Brytania)	Wskazanie: wcześniej leczony rak nerki z przerzutami	Obecnie trwają przygotowania do wydania rekomendacji. Planowana data: listopad 2016 r.
<b>SMC 2016</b> (Szkocja)	Wskazanie: leczenie zaawansowanego raka nerki u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	Obecnie trwają przygotowania do wydania rekomendacji. Planowana data: czwarty kwartał 2016 r.
<b>AWMSG 2016</b> (Walia)	Wskazanie: leczenie (w monoterapii) dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki po wcześniejszej terapii	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.
<b>NCPE 2016</b> (Irlandia)	Wskazanie: leczenie zaawansowanego raka nerki u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	rekomendowana pełna ocena farmakoekonomiczna
<b>HAS 2016</b> (Francja)	Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki po wcześniejszym leczeniu	Opinia: odnotowano znaczący wpływ Opdivo na wydatki związane z ubezpieczeniami zdrowotnymi. W związku z powyższym, zostanie wykonana analiza ekonomiczna dotycząca stosowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki po wcześniejszej terapii.
<b>CADTH 2016</b> (Kanada)	Wskazanie: leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (lub z przerzutkami) po wcześniejszym leczeniu systemowym	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem Komisja pERC rekomenduje finansowanie niwolumabu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej (do akceptowalnego poziomu). Rekomendowane finansowanie leku w przypadku leczenia pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej (ang. good performance status) z zaawansowanym rakiem nerki (lub z przerzutkami) z progresją choroby po niepowodzeniu przynajmniej jednej wcześniejszej terapii. Terapię powinna być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

pERC - The pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) Expert Review Committee

Na 6 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka nerki tylko kanadyjska agencja **CADTH** wydała rekomendację pozytywną (z ograniczeniami). Pozostałe Agencje (NICE w Wielkiej Brytanii, SMC w Szkocji, AWMSG w Walii, NCPE w Irlandii i HAS we Francji) są aktualnie w trakcie oceny leków Opdivo.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
	40 mg / 100 mg	40 mg / 100 mg	40 mg / 100 mg
Austria	100%	lek refundowany w szpitalu	nie
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	tak
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka

[źródło: wnioski refundacyjne – 31.05.2016 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Opdivo są finansowane w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 1 kraju (Holandia) stosowane są instrumenty podziału ryzyka (RSS dotyczy obydwu dawek wnioskowanej technologii).

Rozpatrywane leki nie są finansowane w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>6</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

<sup>6</sup> <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

## 11. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 4 z nich, z których jedna nie została dopuszczona do dalszych prac decyzją Prezesa Agencji.

Tabela 40. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski - Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b>	„Finansowanie z publicznych środków niwolumabu jest uzasadnione w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego (niezależnie od kategorii rokowniczej (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne oceniona na podstawie czynników prognostycznych według klasyfikacji MSKCC), u których wcześniej stosowano wielokinazowy inhibitor o działaniu anty-angiogennym (sunitynib lub pazopanib).”
<b>Dr n. med. Ida Cedrych - Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>	„Powinna terapia Opdivo być finansowana ze środków publicznych.”
<b>Dr n. med. Beata Jagielska - Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>	„W oparciu o wyniki badania randomizowanego trzeciej fazy wskazującego na wysoką aktywność niwolumabu w drugim rzucie leczenia u chorych na zaawansowanego raka nerki [w badaniu porównującym skuteczność leczenia niwolumabu w porównaniu do ewerolimusu wykazano medianę całkowitych przeżyć (OS) 25,0 miesiące (95%CI), w porównaniu do 19,6 miesiące (95%CI, 17,6 do 23,1) w ramieniu z ewerolimusem. Ryzyko zgonu wynosiło odpowiednio 0,73 (98,5%CI, 0,57 do 0,93, p= 0,002), odpowiedzi obiektywne odpowiednio 25% vs 5% (OR: 5,98 [95%CI 3,68 do 9,72], p < 0,001), mediana czasu do progresji wynosiła odpowiednio 4,6 miesiące (95%CI, 3,7 do 5,4) i 4,4 miesiące (95%CI, 3,7 do 5,5) [HR= 0,88, 95%CI, 0,75 do 1,03, p=0,11]] uznają za zasadne finansowanie terapii ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.”

[źródło: stanowiska ekspertów]

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7 września 2016 r. (data wpływu do AOTMiT 8 września 2016 r.), znak PLA.4600.374.2016.6.ISU, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Opdivo (niwolumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)**”.

### Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z komórek nabłonka wyściełającego kanaliki nerkowe bliższe. Jest najbardziej rozpowszechnionym typem raka nerki – 9 na 10 nowotworów nerki to raki nerkowokomórkowe. Typ jasnokomórkowy RCC (ccRCC – ang. clear cell Renal Cell Carcinoma), będący przedmiotem niniejszej AWA, jest najczęściej występującym jego podtypem (66 – 75% przypadków).

Obecnie podstawą leczenia RCC, u osób spełniających odpowiednie wymogi, jest nefrektomia częściowa lub całkowita. **Przejawem agresywności RCC jest wystąpienie wznowy miejscowej** i postępowaniem zasadniczym w takim przypadku jest jej wycięcie. Ma ono także zastosowanie w odniesieniu do **przerzutów odległych**, jeśli są resekcyjne. W razie **uogólnienia choroby stosuje się leczenie systemowe**:

- interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) mający obecnie zastosowanie marginalne, wyłącznie u wybranych chorych na jasnonabłonkowego raka z przerzutami ograniczonymi do płuc,
- interleukina 2 (IL-2) jest obarczona większym ryzykiem działań niepożądanych niż IFN- $\alpha$ , stosowana u chorych, u których nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne,
- leki hamujące angiogenezę m.in. z grupy inhibitorów kina tyrozynowych TKI (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor) i inhibitorów kinazy ssaków mTOR (ang. mammalian Target Of Rapamycin).

### Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator dla niwolumabu w leczeniu raka nerki wskazano ewerolimus (populacja z rokowaniem korzystnym i pośrednim wg skali MSKCC). W analizie wpływu na budżet dodatkowo aktywny (populacja z rokowaniem korzystnym i pośrednim) oraz terapię paliatywną (populacja z rokowaniem niekorzystnym).

### Skuteczność kliniczna

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o jedno pierwotne, randomizowane, otwarte badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu i ewerolimusu – badanie CheckMate 025. Jakość badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad, obniżona ocena wynika z braku zaślepienia.

Niwolumab (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) w istotny statystycznie sposób wydłużał przeżycie całkowite, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy analizy (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]). Nie odnotowano zaś istotnych statystycznych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana: 4,6 mies. vs 4,4 mies.; HR = 0,88 [0,75; 1,03]).

Jakość życia mierzona wg kwestionariusza FKSIDRS w grupie NWB ulegała stałej poprawie w trakcie badania i w każdym punkcie czasowym była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ramieniem EWE.

Znamienną przewagę NWB w porównaniu z EWE wykazano w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; RR = 4,69 [3,02; 7,28]), w tym odpowiedzi częściowej (PR; RR = 4,96 [3,13; 7,87]). Stabilizację choroby zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EWE (SD; RR = 0,62 [0,53; 0,73]). Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby (DP) wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był wyższy w grupie NWB.

### Analiza bezpieczeństwa

NWB charakteryzował się korzystniejszym od EWE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (TRAE) (79% vs 88%; RR = 0,89 [0,84; 0,95]), w tym zdarzeń o nasileniu stopnia 3-4. (19% vs 37%; RR = 0,51 [0,40; 0,65]) oraz epizodów prowadzących do

przerwania terapii (8% vs 13%; RR = 0,58 [0,38; 0,89]). Ponadto, szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż NVB charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako TRAE, w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, obniżenia apetytu, wysypki, zaburzeń smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc i zapalenia śluzówki.

Ponadto, pacjenci otrzymujący NWB w porównaniu z osobami leczonymi EWE rzadziej raportowali niektóre TRAE o nasileniu stopnia 3. lub 4., w tym: anemii, hiperglikemii, hipertriglicydemii, zapalenia jamy ustnej i zapalenia śluzówki.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem, w tym również zdarzeń w stopniach 3–4. oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii było porównywalne pomiędzy badanymi grupami. Ciężkie działania niepożądane bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem wystąpiły u 47% pacjentów w grupie NWB, z czego najczęściej raportowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, wysięku opłucnowego, zapalenia płuc, biegunki i hiperkalcemii. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała natomiast, iż NWB w porównaniu z EWE charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń bez względu na związek z przyjmowaną terapią, w tym: biegunki, wysypki i zmniejszenia apetytu. Z kolei NWB względem EWE w istotny statystycznie sposób zwiększał ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych oraz bólu stawów. Ryzyko działań niepożądanych stopnia 3-4. bez względu na związek z przyjmowaną terapią było porównywalne między grupami.

Wg informacji zawartych w ChPL produktów Opdivo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: uczucie zmęczenia (34%), wysypka (19%), świąd (14%), biegunka (13%), nudności (13%) i zmniejszenie łaknienia (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że niwolumab w porównaniu z ewerolimusem przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,6330 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 269 tys. zł w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej niwolumab **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS, a wartość współczynnika ICUR znacznie przekracza próg opłacalności (125 955 zł) i wynosi 424 956,33 zł/QALYG [210 293,20 - 1 139 835,31] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- **3 008,77 zł** za opakowanie 100 mg;
- **1 203,51 zł** za opakowanie 40 mg.

Cena progowa jest tym samym **znacznie niższa** od proponowanej ceny zbytu netto (100 mg: [redacted]; 40 mg: [redacted]).

**W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

W ramach analizy wrażliwości, cena progowa spada najznaczniej (do **969,80 zł** za opakowanie 40 mg i **2 424,49 zł** za opakowanie 100 mg) gdy cenę ewerolimusu przyjmuje się za komunikatem DGL. Cena progowa jest najwyższa (**1 304,60 zł** za opakowanie 40 mg oraz **3 261,49 zł** za opakowanie 100 mg) w wariancie dyskontowania, zgodnie z którym stopa dyskontowa wynosi 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Krzywa akceptowalności wyznaczona na podstawie analizy probabilistycznej wskazuje, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności niwolumabu stosowanego w zaawansowanym raku nerki w porównaniu z ewerolimusem wynosi 0%.

Uzyskiwana korzyść ze stosowania niwolumabu jest niepełna ponieważ:

- badanie CheckMate 025 zostało przerwane mimo **niedojrzałości** danych. W momencie przeprowadzenia interim analysis (czerwiec 2015 r.), którą uznano następnie za ostateczną, zmarło 398 z 821 uczestniczących pacjentów (48%) a czas obserwacji wynosił zaledwie 18 miesięcy;
- badanie CheckMate 025 wykazało, że tylko 15% pacjentów wciąż żyło po przyjmowaniu niwolumabu przez okres 2 lat, a mediana przeżycia wśród pacjentów przyjmujących niwolumab wynosiła 25 miesięcy (w przypadku ewerolimusu 19,6 miesięcy), więc trudno uznać za wiarygodne by więcej niż kilku pacjentów żyło po 5 latach przyjmowania leku. Horyzont czasowy modelu wynosi zaś 25 lat. Przeprowadzona **ekstrapolacja wyników** jest obarczona bardzo znaczną niepewnością i utrudnia wnioskowanie z analizy;
- krzywą przeżycia dla ewerolimusu parametryzowano w oparciu o krzywą z badania RECORD-1, porównującego ewerolimus z placebo (Motzer 2010), po czym odniesiono do niej HR dla przeżycia całkowitego z badania CheckMate 025, uzyskując w ten sposób krzywą dla niwolumabu. Badania RECORD-1 i CheckMate 025 różnią się jednak znacznie między sobą, zwłaszcza pod kątem ilości linii wcześniejszego leczenia, które przyjęli uczestniczący pacjenci, co jest ważnym czynnikiem rokowniczym;
- nie jest pewne czy zaobserwowanie korzyści z leczenia dla całej populacji chorych z badania CheckMate 025 oznacza, że korzyść ze stosowania niwolumabu jest możliwa do uzyskania we wszystkich **podgrupach chorych**, ponieważ analiza podgrup wskazuje na różnice w skuteczności leku w zależności od charakterystyki leczonych pacjentów;
- wątpliwości budzą przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia – są one zaskakująco wysokie, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że przyjęta w analizie podstawowej na podstawie badania CheckMate 025 wartość użyteczności dla stanu zdrowia **po progresji choroby** jest wyższa (0,851) niż wynikające z literatury wartości użyteczności dla stanu zdrowia **bez progresji** (0,764 wg publikacji Purmonen 2008 oraz 0,758 wg Thompson Coon 2010).

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową AWB wnioskodawcy stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego stosowanego w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszym stosowaniu immunoterapii. Do leczenia NWB mieliby się kwalifikować pacjenci bez względu na rokowania wg skali MSKCC. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w trzyletnim – lata 2017-2019 – horyzoncie czasowym.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący, w którym pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC leczeni są EWE lub AKS w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, natomiast pacjenci z niekorzystnym rokowaniem wg w/w skali leczeni są paliatywnie oraz nowy, w którym część pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC jest leczona NWB w ramach proponowanego Programu Lekowego, a pozostała część – EWE lub AKS w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” i podobnie, część pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC jest leczona NWB, a pozostała część – paliatywnie.

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach proponowanego Programu Lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: [ ] mln złotych, [ ] mln złotych i [ ] mln złotych, a z uwzględnieniem RSS: [ ] mln złotych, [ ] mln złotych i [ ] mln złotych w latach 2017, 2018 i 2019, odpowiednio. Koszty refundacji samego niwolumabu w analogicznych latach w wariantach bez RSS będą na poziomie [ ] mln zł, [ ] mln zł i [ ] mln zł, a w wariantach z RSS – [ ] mln zł, [ ] mln zł i [ ] mln zł.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ze wszystkich przetestowanych zmian parametrów ma wzrost do 100% rozpowszechnienia NWB w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC (o 120%/137% w roku 2017, 63%/69% w roku 2018 oraz 44%/49% w roku 2019 w wariantach bez RSS/z RSS), z kolei największy wpływ na spadek – skrócenie do wartości median PFS z badań klinicznych średniej długości terapii NWB, EWE i AKS (o 44%/47% w roku 2017, 66%/70% w roku 2018 oraz 69%/73% w roku 2019 w wariantach bez RSS/z RSS). Z kolei wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wykonanej na podstawie modelu wnioskodawcy (z wykorzystaniem liczebności populacji docelowej i średniej długości terapii tak jak w analizie podstawowej, ale z uwzględnieniem większego niż w analizie podstawowej rozpowszechnienia niwolumabu w populacji docelowej i cen ewerolimusu i aksytynibu na poziomie cen efektywnych) wykazały istotny wzrost wydatków inkrementalnych w porównaniu do analizy podstawowej – ponad 3-krotny w roku 2017, ponad 2-krotny w roku 2018 i około 2-krotny w roku 2019 zarówno w wariantach bez, jak i z RSS.

Uwagę zwraca duża zależność wyników analizy od przyjętych założeń odnośnie stopnia rozpowszechnienia NWB w populacji docelowej – wydatki inkrementalne wzrastają tym bardziej, im bardziej NWB przejmują rynki komparatorów – który to parametr wydaje się jednocześnie najmniej pewnym ze wszystkich rozważanych.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Na 6 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu raka nerki tylko kanadyjska agencja **CADTH** wydała rekomendację pozytywną (z ograniczeniami). Pozostałe Agencje (NICE w Wielkiej Brytanii, SMC w Szkocji, AWMSG w Walii, NCPE w Irlandii i HAS we Francji) są aktualnie w trakcie oceny leków Opdivo.



## 13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
<b>OT-4351-2/2013</b>	Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-2/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Inlyta (aktytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aktytynibem (ICD-10 C64)”	
<b>ASC 2014</b>	Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma <a href="http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf">http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf</a> (data dostępu: 06.10.2016 r.)	
<b>ChPL aktytynib</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego aktytynib	
<b>ChPL ewerolimus</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego ewerolimus	
<b>ChPL pazopanib</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego pazopanib	
<b>ChPL sorafenib</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego sorafenib	
<b>ChPL sunitynib</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego sunitynib	
<b>Didkowska 2011</b>	Didkowska J, Wojciechowska U, Sosnowski R. Pogłębiona analiza danych epidemiologicznych, zróżnicowanie geograficzne i zróżnicowanie zachorowalności i umieralności z powodu chorób uro-onkologicznych. <a href="https://www.researchgate.net/publication/268181601_Poglebiona_analiza_danych_epidemiologicznych_zroznicowanie_geograficzne_i_zroznicowanie_zachorowalnosci_i_umieralnosci_z_powodu_chorob_uro-onkologicznych">https://www.researchgate.net/publication/268181601_Poglebiona_analiza_danych_epidemiologicznych_zroznicowanie_geograficzne_i_zroznicowanie_zachorowalnosci_i_umieralnosci_z_powodu_chorob_uro-onkologicznych</a>	
<b>GEKID 2014</b>	Cancer in Germany 2009/2010 <a href="http://www.gekid.de/Doc/kid2014_english.pdf">http://www.gekid.de/Doc/kid2014_english.pdf</a> (data dostępu: 06.10.2016 r.)	
<b>IKCS 2016</b>	Plimack ER, Motzer RJ, Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Carducci M, Tykodi SS, Sosman JA, Choueiri TK, Donskov F, Gurney H, Gauler TC, Ueda T, Zhao H, Berghorn E, Wagstaff J. Two-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. 15th International Kidney Cancer Symposium; 4–5.11.2016 r.; Miami, FL, USA (poster).	
<b>Lee 2012</b>	Lee JL, Ahn JH, Lim HY, Park SH, Lee SH, Kim TM, Lee DH, Cho YM, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. <i>Ann Oncol.</i> 2012 Aug;23(8):2108-14.	
<b>OMZ 25.04.2016</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48)	
<b>OMZ 25.10.2016</b>	Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)	
<b>Petryszyn 2015</b>	Petryszyn P, Kempa K, Ekk-Cierniakowski P, Battsengel R, Trznadel A, Więckowska N. Użyteczności stanów zdrowia EQ-5D oceniane z zastosowaniem metod bezpośrednich przez studentów V roku Farmacji UM we Wrocławiu. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 2015; 3(44): 170-176.	
<b>PNM 2012</b>	Borówka A, Dobruch J, Chłosta PL. Urologia onkologiczna w Polsce. <i>Postępy Nauk Medycznych</i> , t. XXV, nr 4, 2012.	
<b>PTOK 2013</b>	Nowotwory układu moczowo- płciowego <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf</a> (data dostępu 06.10.2016 r.)	
<b>Plużański 2014</b>	Plużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. <i>Nowotwory. Journal of Oncology</i> 2014; 64(4):331–335.	
<b>Péus 2013</b>	Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. <i>BMC Med Inform Decis Mak</i> 2013; 13:72.	
<b>Stec 2014</b>	Stec R, Tomczak P, Bodnar L, Langiewicz P, Żołnierek J, Poborski W, Czarnecka A, Szczyłk C. Okrągły stół 2013: zalecenia terapeutyczne w leczeniu systemowym rozlanego raka nerkowokomórkowego. <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 2014; 64(5): 443–453.	
Badania pierwotne		
<b>CheckMate 025</b>	<b>Motzer 2015</b>	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Nov 5;373(19):1803-13. <a href="http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510665">http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510665</a>
	<b>Motzer 2015 protocol</b>	Protocol for: Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2015;373:1803-13. <a href="http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1510665/suppl_file/nejmoa1510665_protocol.pdf">http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1510665/suppl_file/nejmoa1510665_protocol.pdf</a>

	<b>Motzer 2015 suppl</b>	Supplement to: Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13. <a href="http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1510665/suppl_file/nejmoa1510665_appendix.pdf">http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1510665/suppl_file/nejmoa1510665_appendix.pdf</a>
	<b>NCT01668784</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668784">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668784</a>
	<b>SPC</b>	Nivolumab SPC. FDA. <a href="http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf">http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf</a>
	<b>Cella 2016</b>	Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):994-1003.

**Badania wtórne**

<b>Aoun 2015</b>	Aoun F, Kourie HR, Sideris S, Roumeguere T, Velthoven RV, Gil T. Checkpoint inhibitors in bladder and renal cancers: Results and perspectives. Immunotherapy. 2015;7(12):1259-71.
<b>Barbee 2015</b>	Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. Ann.Pharmacother. 2015; 49(8):907–937.
<b>Chen 2016</b>	Chen R, Peng P-C, Wen B, Li F-Y, Xie S, Chen G, Lu J, Peng Z, Tang S-B, Liang Y-M, Deng X. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transl Oncol 2016; 9(1):32–40.
<b>Malouf 2016</b>	Malouf GG, Flippot R, Khayat D. Therapeutic Strategies for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in Whom First-Line Vascular Endothelial Growth Factor Receptor–Directed Therapies Fail. JOP 2016; 12(5):412–420.
<b>Minguet 2015</b>	Minguet J, Smith KH, Bramlage CP, Bramlage P. Targeted therapies for treatment of renal cell carcinoma: recent advances and future perspectives. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Aug;76(2):219-33.

**Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet**

<b>CheckMate 003</b>	Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2443-54.
<b>CheckMate 010</b>	Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2015 May 1;33(13):1430-7.
<b>ikarpro.pl</b>	www.ikarpro.pl
<b>Komunikaty DGL</b>	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a>
<b>Motzer 2010</b>	Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, i in. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010; 116(18):4256–4265.
<b>Purmonen 2008</b>	Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJO, i in. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. Clinical Therapeutics. 2008; 30(2):382–392.
<b>Rini 2011</b>	Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou Y-C, Castellano D, Lim HY, Uemura H, i in. (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 378(9807):1931–1939.
<b>Szmit 2012</b>	Tupkowski K, Dembowski J, Kolodziej A, Niezgodą T, Debinski P, Malkiewicz B, Szydeko T, Wojciechowski A, Polok M, Zdrojowy R. (2015) Interferon alpha and metronomic cyclophosphamide for metastatic kidney cancer: a phase 2 study. J. Interferon Cytokine Res. 35(5):367–372.
<b>Thompson Coon 2010</b>	Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, i in. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2010; 14(2.)
<b>Tupikowski 2015</b>	Tupkowski K, Dembowski J, Kolodziej A, Niezgodą T, Debinski P, Malkiewicz B, Szydeko T, Wojciechowski A, Polok M, Zdrojowy R. (2015) Interferon alpha and metronomic cyclophosphamide for metastatic kidney cancer: a phase 2 study. J. Interferon Cytokine Res. 35(5):367–372.
<b>ZP NFZ 27/2016/DGL</b>	Zarządzeni Prezesa NFZ Nr 27/2016/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) <a href="http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-272016dgl,6474.html">http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-272016dgl,6474.html</a>

**Rekomendacje kliniczne**

<b>ESMO 2016</b>	Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <a href="http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma">http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma</a> (data dostępu: 21.10.2016 r.)
<b>EUA 2016</b>	Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, Giles R, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Volpe A, Bex A. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. Eur. Urol. 2016; 69(1):4–6.
<b>NCCN 2016</b>	NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer. Version 1.2017 — September 26, 2016 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf</a> (data dostępu: 21.10.2016 r.)

Rekomendacje refundacyjne	
<b>AWMSG 2016</b>	nivolumab (Opdivo®). Reference No. 2212. Excluded date: 04/03/2016. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2212">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2212</a> (data dostępu 06.10.2016 r.)
<b>CADTH 2016</b>	Opdivo for Metastatic Renal Cell Carcinoma – Details <a href="https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-renal-cell-carcinoma-details">https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-renal-cell-carcinoma-details</a> (data dostępu 06.10.2016 r.)
<b>HAS 2016</b>	Décision n° 2016.0099/DC/SEESP du 8 juin 2016 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit OPDIVO 10 mg/ml sur les dépenses de l'assurance maladie <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2639143/fr/decision-n-2016-0099/dc/seesp-du-8-juin-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-opdivo-10-mg/ml-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2639143/fr/decision-n-2016-0099/dc/seesp-du-8-juin-2016-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-opdivo-10-mg/ml-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie</a> (data dostępu 06.10.2016 r.)
<b>NCPE 2016</b>	Nivolumab (Opdivo®) is licensed for the treatment of advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults. <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-for-advanced-renal-cell-carcinoma/">http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-for-advanced-renal-cell-carcinoma/</a> (data dostępu 06.10.2016 r.)
<b>NICE 2016</b>	Renal cell carcinoma (metastatic, treated) - nivolumab [ID853] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10037">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10037</a> (data dostępu 06.10.2016 r.)
<b>SMC 2016</b>	Forthcoming Submission: nivolumab (Opdivo) for advanced renal cell carcinoma <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_for_advanced_renal_cell_carcinoma">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_for_advanced_renal_cell_carcinoma</a> (data dostępu 06.10.2016 r.)

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, październik 2016 r.,
- Załącznik 2. Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, październik 2016 r.,
- Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, październik 2016 r.
- Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Wersja 1.0.  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, maj 2016 r.,
- Załącznik 5. Uzgodniony projekt programu lekowego.