



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

**Wniosek o objęcie refundacją leków**  
**Yervoy (ipilimumab)**  
**Opdivo (niwolumab)**  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.54.2019

Data ukończenia: 20 listopada 2019 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 2016 poz. 1764) 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 2016, poz. 1764 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 2016. poz. 922 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>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CAB</b>	kabozatynib
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MSKCC</b>	skala stopnia ryzyka niepomyślnego rokowania (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PAZ</b>	pazopanib
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<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>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SUN</b>	sunitynib
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TEM</b>	temsirolimus
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
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.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	13
3.2. Problem zdrowotny.....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	33
4.3.	Komentarz Agencji .....	34
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>35</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	35
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	35
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	36
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	40
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	40
5.4.	Komentarz Agencji .....	40
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>41</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	41
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	45
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	46
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>47</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>48</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>49</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>52</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>53</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>56</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>57</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>58</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>61</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 17.09.2019 r.  
PLR.4600.626.2019.PB.V; PLR.4600.625.2019.PB.V  
PLR.4600.624.2019.PB.V; PLR.4600.623.2019.PB.V

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220501,

Wnioskowane wskazanie: W ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

---

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:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442 – [REDACTED]
  - Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459 – [REDACTED]
  - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501 – [REDACTED]
  - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220501 – [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867, Irlandia

---

Wnioskodawca

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

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442, Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459,	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220501,
<b>Kod ATC</b>	L01XC11	L01XC17
<b>Substancja czynna</b>	ipilimumab	niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	I linia leczenia raka nerki (ICD-10 C64)	
<b>Dawkowanie</b>	<p>Rak nerkowokomórkowy</p> <p>Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:</p> <p>3 tygodnie po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub</p> <p>6 tygodni po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.</p>	
<b>Droga podania</b>	Dożylna	
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.</p>	<p>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 mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin.</p> <p>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.</p>

Źródło: ChPL Yervoy, ChPL Opdivo

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego YERVOY (ipilimumab)

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	11.07.2011 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czerniak</li> </ul> <p>YERVOY w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.</p> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak nerkowokomórkowy (RCC)</li> </ul> <p>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <p>na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Źródło: ChPL YERVOY

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19.06.2015 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czerniak</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie uzupełniające czerniaka</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak urotelialny</li> </ul>

	OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <p>na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Źródło: ChPL Opdivo

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Yervoy nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wskazaniu leczenia raka nerki. W roku 2016 Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania Opdivo (niwolumabu) w leczeniu raka nerki. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016, 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501 oraz Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, stwierdzono nieznaczne (choć statystycznie istotne) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi ewerolimusem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu, oraz wskazanych przez producenta mechanizmach podziału ryzyka, leczenie raka nerki niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu o 15% oraz wydłużyć czas przeżycia całkowitego o 27%. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz liczne rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia, parametryzowaniem krzywych przeżycia oraz ekstrapolacją danych znacznie poza horyzont czasowy z badania.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442 – [redacted]</li> <li>▪ Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459 – [redacted]</li> <li>▪ Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501 – [redacted]</li> <li>▪ Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220501 – [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejące grupy limitowe: 1144.0 Niwolumab; 1124.0 Ipilimumab
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>2. nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;</li> <li>3. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki za wyjątkiem leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego prowadzonego lekami z innych grup niż immunologiczne inhibitory punktu końcowego;</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. stan sprawności <math>\geq 70</math> wg skali Karnofsky'ego;</li> <li>5. obecność zmian możliwych do oceny wg kryteriów RECIST</li> <li>6. pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC - potwierdzona obecność przynajmniej 1 z 6 wymienionych czynników ryzyka;       <ul style="list-style-type: none"> <li>- krótszy niż 12 miesięcy czas od ustalenia rozpoznania do chwili włączenia leczenia</li> <li>- stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego <math>&lt; 80</math></li> <li>- stężenie hemoglobiny <math>&lt; \text{DGN}</math></li> <li>- stężenie skorygowane wapnia w surowicy <math>&gt; 10 \text{ mg/dL}</math> (<math>2,5 \text{ mmol/l}</math>)</li> <li>- liczba płytek <math>&gt; \text{GGN}</math></li> <li>- liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>&gt; \text{GGN}</math></li> </ul> </li> <li>7. brak objawów klinicznych wskazujących na przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów do mózgu</li> <li>8. nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego</li> <li>9. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>10. niestosowanie systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej <math>10 \text{ mg}</math> prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia nivolumabem (sterydy wziewne są dozwolone);</li> <li>11. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</li> <li>12. negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;</li> <li>13. nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;</li> <li>14. nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii nivolumabem lub nivolumabem z ipilimumabem;</li> <li>15. nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane nivolumabu i ipilimumabu, jak np. przewlekła biegunka lub ostre zapalenie uchyłków;</li> <li>16. brak przebytych poważnych zabiegów operacyjnych w okresie do 28 dni przed włączeniem leczenia</li> <li>17. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wyniki badań czynności wątroby           <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowite stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math> (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta)</li> <li>- aktywność AspAT/AIAT <math>\leq 3 \times \text{GGN}</math> (<math>\leq 5 \times \text{GGN}</math> w przypadku przerzutów do wątroby)</li> </ul> </li> <li>b) stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math> lub klirens kreatyniny (CrCl) <math>\geq 30 \text{ mL/min}</math></li> <li>c) parametry morfologii krwi w opinii lekarza umożliwiające bezpieczną terapię;</li> </ol> </li> <li>18. nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;</li> <li>19. nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazania do terapii nivolumabem i ipilimumabem;</li> <li>20. wiek powyżej 18 roku życia;</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem leki stosowane w skojarzeniu mają być dostępne w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” jako kolejna z opcji terapeutycznych w I linii leczenia.

Wskazanie jest zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C64 – Rak nerki

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Źródło: Szczeklik 2018

### Klasyfikacja

Podział RCC w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których się wywodzi, przedstawiono w tabeli:

Tabela 7. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	Zespół VHL	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych (ang. <i>chromophilic carcinoma</i> )	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2)	Obustronny, wielogniskowy	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny (ang. <i>chromophobic carcinoma</i> )	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikro-naczynia
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

Źródło: PTOK 2013

### Ocena zaawansowania

Tabela 8. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM

T	Guzy pierwotny
<b>TX</b>	Nie można ocenić guza pierwotnego
<b>T0</b>	Nie stwierdza się guza pierwotnego
<b>T1</b>	Guzy o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
<b>T1a</b>	Guzy o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
<b>T1b</b>	Guzy o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
<b>T2</b>	Guzy o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
<b>T2a</b>	Guzy o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
<b>T2b</b>	Guzy o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
<b>T3</b>	Guzy wrażliwe w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
<b>T3a</b>	Guzy z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
<b>T3b</b>	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
<b>T3c</b>	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
<b>T4</b>	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
<b>N</b>	<b>Regionalne węzły chłonne</b>
<b>NX</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych \
<b>N1</b>	Przerzut w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym

<b>N2</b>	Przerzuty w > 1 węzle chłonnym
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe</b>
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1</b>	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK 2013

**Tabela 9. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego**

<b>Stopień I</b>	T1, N0, M0
<b>Stopień II</b>	T2, N0, M0
<b>Stopień III</b>	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
<b>Stopień IV</b>	T4, każde N, M0 Każde T, N2, M0 Każde T, każde N, M1

Źródło: PTOK 2013

## Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Źródło: Szczeklik 2018, PTOK 2013

**Tabela 10. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN**

Płeć	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014	2015	2016
<b>Mężczyźni</b>	1511	2041	2162	2260	2736	3111	2987	3154	3134
<b>Kobiety</b>	1082	1409	1462	1479	1908	2032	1934	1923	2000
<b>Ogółem</b>	2593	3450	3624	3739	4644	5143	4921	5077	5134

**Tabela 11. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN**

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014	2015	2016
<b>Mężczyźni</b>	1263	1416	1574	1611	1591	1704	1682
<b>Kobiety</b>	696	840	954	937	934	975	955
<b>Ogółem</b>	1959	2256	2528	2548	2525	2679	2637

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013

## Etiologia i patogenez

Etiologia jest nieznana. Rolę odgrywają:

- zaburzenia genetyczne, np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel-Lindau,
- czynnikami nabytymi rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są:
  - palenie tytoniu,
  - narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest),
  - otyłość,
  - cukrzyca,
  - nadciśnienie tętnicze,
  - ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne,
  - nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
  - napromienianie miednicy.

Źródło: Szczeklik 2018.

## Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

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

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy  $1,5 \times >$  normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl.

W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego ( $\geq 3$  czynników) rokowania.

Tabela 12. Kategorie rokownicze według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2018

Skala IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) jest modyfikacją skali MSKCC i obejmuje ocenę 6 parametrów: stanu sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego < 80%, stężenia hemoglobiny, czasu od rozpoznania do wystąpienia przerzutów (< 1 roku), skorygowanego stężenia wapnia, liczby płytek krwi oraz liczby neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

Źródło: ESMO 2016

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii medycznej	Rak nerkowo – komórkowy z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego (>50% utkania)	-	-	-	-
<b>Dr n. med. Joanna Streb</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Rak nerkowo – komórkowy z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego (>50% utkania)	Z <i>pośrednim</i> rokowaniem wg IMDC: ok 900-950 Z <i>niekorzystnym</i> rokowaniem wg IMDC: 400 - 450	Rocznie ok. 4800 zachorowań, z czego ok. 2000 rozsiały rąj nerki	Z całej populacji z <i>pośrednim i niekorzystnym</i> rokowaniem ok 20-50 %	KRN Doświadczenia własne

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski: „Proponuję uzyskać dokładniejsze informacje z Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Krajowego Rejestru Nowotworów. Roczna zachorowalność na raka nerkowokomórkowego wynosi około 5200 chorych, a raki jasnokomórkowego stanowią około 85% (około 4400 chorych). Nie potrafię ocenić wskaźnika chorobowości, co uzasadnia uzyskanie informacji z Krajowego Rejestru



Nowotworów. Chorzy z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania stanowią – odpowiednio – około 55% i 25%.”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK ([www.ptok.pl](http://www.ptok.pl))
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN ([www.nccn.org](http://www.nccn.org))
- European Society for Medical Oncology, ESMO ([www.esmo.org](http://www.esmo.org))
- European Association of Urology, EAU ([www.uroweb.org](http://www.uroweb.org))
- Alberta Health Services, AHS ([www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca))
- Spanish Society of Medical Oncology, SEOM

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania. W najnowszych rekomendacjach, tj. ESMO 2019, NCCN 2020 oraz EAU 2019 rekomendują ipilimumab + niwolumab w I linii leczenia raka nerki w populacji z umiarkowanym i niekorzystnym rokowaniem. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p style="text-align: center;"><b>NCCN, 2020 USA</b></p>	<p>W przypadku kiedy rak nerkowokomórkowy jest w IV stadium zaawansowania, pacjentom, u których nastąpił nawrót choroby lub nowotwór jest nieoperacyjny zaleca się stosowanie następujących leków:</p> <p><b>W pierwszej linii leczenia:</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aksytynib + pembrolizumab</li> <li>- pazopanib</li> <li>- sunityn b</li> </ul> </li> <li>▪ Inne zalecane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ipilimumab + niwolumab</b></li> <li>- kabozanityb (kat. 2B)</li> <li>- aksytynib + awelumab</li> </ul> </li> <li>▪ Przy spełnieniu określonych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywny nadzór</li> <li>- aksytynib (kat. 2B)</li> <li>- wysokodawkowa interleukina - 2</li> </ul> </li> </ul> </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ipilimumab + niwolumab (kat. 1)</b></li> <li>- aksytynib + pembrolizumab (kat. 1)</li> <li>- kabozatynib</li> </ul> </li> <li>▪ Inne zalecane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazopan b</li> <li>- sunitynib</li> <li>- aksytynib + awelumab</li> </ul> </li> <li>▪ Przy spełnieniu określonych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- temsyrolimus</li> <li>- aksytynib (kat. 2B)</li> <li>- wysokodawkowa interleukina - 2</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> </table> <p><i>NCCN nadaje kategorie doniesieniom naukowym: kategoria 1 - oparta na badaniach o wysokiej wiarygodności - NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2A - oparta na badaniach o niższej wiarygodności - NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2B - oparta na badaniach o niższej wiarygodności - NCCN uznaje, że interwencja jest w stosunkowo właściwe kategoria 3 - oparte na badaniach o jakiegokolwiek wiarygodności - NCCN nie uznaje interwencji za właściwą Rekomendacje są wydawane na podstawie dowodów o kategorii co najmniej 2A.</i></p>	<p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aksytynib + pembrolizumab</li> <li>- pazopanib</li> <li>- sunityn b</li> </ul> </li> <li>▪ Inne zalecane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ipilimumab + niwolumab</b></li> <li>- kabozanityb (kat. 2B)</li> <li>- aksytynib + awelumab</li> </ul> </li> <li>▪ Przy spełnieniu określonych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywny nadzór</li> <li>- aksytynib (kat. 2B)</li> <li>- wysokodawkowa interleukina - 2</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ipilimumab + niwolumab (kat. 1)</b></li> <li>- aksytynib + pembrolizumab (kat. 1)</li> <li>- kabozatynib</li> </ul> </li> <li>▪ Inne zalecane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazopan b</li> <li>- sunitynib</li> <li>- aksytynib + awelumab</li> </ul> </li> <li>▪ Przy spełnieniu określonych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- temsyrolimus</li> <li>- aksytynib (kat. 2B)</li> <li>- wysokodawkowa interleukina - 2</li> </ul> </li> </ul>
<p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aksytynib + pembrolizumab</li> <li>- pazopanib</li> <li>- sunityn b</li> </ul> </li> <li>▪ Inne zalecane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ipilimumab + niwolumab</b></li> <li>- kabozanityb (kat. 2B)</li> <li>- aksytynib + awelumab</li> </ul> </li> <li>▪ Przy spełnieniu określonych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywny nadzór</li> <li>- aksytynib (kat. 2B)</li> <li>- wysokodawkowa interleukina - 2</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ipilimumab + niwolumab (kat. 1)</b></li> <li>- aksytynib + pembrolizumab (kat. 1)</li> <li>- kabozatynib</li> </ul> </li> <li>▪ Inne zalecane schematy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazopan b</li> <li>- sunitynib</li> <li>- aksytynib + awelumab</li> </ul> </li> <li>▪ Przy spełnieniu określonych warunków:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- temsyrolimus</li> <li>- aksytynib (kat. 2B)</li> <li>- wysokodawkowa interleukina - 2</li> </ul> </li> </ul>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EAU, 2019</b> <b>Europa</b></p>	<p>Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne nie rekomenduje zastosowania chemioterapii jako I linii leczenia w przypadku raka nerkowokomórkowego z przerzutami.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej IMDC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sunitynib i pazopan b są rekomendowane w leczeniu chorych na zaawansowany/ dających przerzuty RCC (silne zalecenie)</li> </ul> </li> <li>▪ Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej IMDC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ipilimumab + niwolumab (silne zalecenie)</b></li> <li>- kabozatyn b (słabe zalecenie)</li> <li>- sunitynib (słabe zalecenie)</li> <li>- pazopan b (słabe zalecenie)</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku pacjentów słabo rokujących nie zaleca się stosowanie temsirolimusu (słabe zalecenie)</p>
<p><b>ESMO, 2019</b> <b>Europa</b></p>	<p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z korzystnym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sunitynib (IA)</li> <li>▪ pazopan b (IA)</li> <li>▪ bewacyzumab + IFN (IA)</li> <li>▪ tiwozanib (IIA)</li> </ul> <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wysokodawkowa interleukina 2 (IIIB)</li> <li>▪ bewacizumab + niska dawka interleukiny 2 (IIIB)</li> </ul> <p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z umiarkowanym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>niwolumab + impilimumab (IA)</b></li> </ul> <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kabozatynib (IIA)</li> <li>▪ sunitynib (IB)</li> <li>▪ pazopan b (IB)</li> <li>▪ bewacyzumab + IFN (IIC)</li> <li>▪ tiwozanib (IIB)</li> </ul> <p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów ze słabym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>niwolumab + impilimumab (IA)</b></li> </ul> <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kabozatynib (IIB)</li> <li>▪ sunitynib (IIC)</li> <li>▪ pazopan b (IC)</li> <li>▪ temsirolimus (IC)</li> </ul> <p><i>Siła dowodów:</i> <i>Poziom dowodów</i> I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności III – prospektywne badania kohortowe IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><i>Stopień rekomendacji</i> A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p>
<p><b>AHS, 2017</b> <b>Kanada</b></p>	<p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T1-3,N0.</p> <p><b>Pierwsza linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Aktywny nadzór</u> obejmujący: biopsje powtarzane co 6 miesięcy, w celu kontroli stanu guza.</li> <li>▪ <u>Interwencja chirurgiczna:</u> częściowa nefrektomia. Jeśli nie można wykonać nefrektomii częściowej, należy wykonać nefrektomię laparoskopowo, lub rozważyć otwartą operację nefrektomii.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Terapie mało inwazyjne</u>: dla leczenia głównie guzów RCC w stadium zaawansowania T1a rekomenduje się ablację za pomocą fal radiowych (RFA) lub krioablację.</li> </ul> <p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T4, N1-2, M</p> <p><b>Pierwsza linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sunitynib – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy).</li> <li>▪ Temsirolimus – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty u pacjentów słabo rokujących (na podstawie wyników badań III fazy).</li> <li>▪ Pazopan b – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy) u pacjentów, którzy nie tolerują sunitynibu.</li> </ul>
<b>PTOK, 2013 Polska</b>	<p><b>I linia leczenia:</b> Korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunoterapia cytokinami (interferon <math>\alpha</math>);</li> </ul> <p>Rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanbu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią;</li> </ul> <p>Rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ temsirolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania.</li> </ul>
<b>SEOM, 2017 (Hiszpania)</b>	<p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z korzystnym lub umiarkowanym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sunitynib (IA)</li> <li>▪ pazopan b (IA)</li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów ze słabym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ temsirolimus (IA)</li> <li>▪ sunitynib (IIIB)</li> <li>▪ pazopan b (IIIB)</li> </ul>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Leiki możliwe do zastosowania</b>	<p>Kategoria rokowania pośredniego: – sunitynib lub pazopanib</p> <p>Kategoria rokowania niekorzystnego: – temsirolimus</p>	<p>Kategoria rokowania pośredniego: – sunitynib lub pazopanib</p> <p>Kategoria rokowania niekorzystnego: – temsirolimus</p>
<b>Rekomendowane przez wytyczne kliniczne</b>	j.w.	wg ESMO 2019, NCCN 2019, EAU 2019, NICE 2019: nivolumab + ipilimumab)
<b>Stosowane aktualnie w Polsce</b>	j.w.	<p>Kategoria rokowania pośredniego: – sunitynib lub pazopanib</p> <p>Kategoria rokowania niekorzystnego: – temsirolimus</p>

Tabela 15. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie

Ekspert	Prof. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>	Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wobec obecnego standardu.	Przeżycie całkowite. Czas wolny od progresji. Odsetek odpowiedzi obiektywnych.
<b>Minimalna różnica odczuwana przez chorego</b>	<p>Grupa pośredniego rokowania – 6 miesięcy wobec sunitynibu lub pazopanibu</p> <p>Grupa niekorzystnego rokowania – 3 miesiące temsirolimus</p>	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: aksytynib, kabozantynib, ewerolimus, niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, temsyrolimus. Dostępność poszczególnych leków jest ograniczona przez kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).”

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>sunitynib</b> (komparator główny)</p> <p><b>temsyrolimus</b> (komparator dodatkowy)</p>	<p>„Aktualnie w Polsce w I linii RCC u pacjentów z rokowaniem pośrednim w ramach programu lekowego dostępny jest zarówno sunitynib jak i pazopanib, a dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność obu leków, co potwierdzają także zalecenia wytycznych. Dane refundacyjne wskazują, że w ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z RCC ponad 2-krotnie częściej stosowany jest sunitynib. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istnienie dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednio porównanie ocenianej interwencji z sunitynibem, natomiast brak jest takich danych dla porównania ocenianej interwencji z pazopanibem. Mając na uwadze powyższe argumenty komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA w populacji o pośrednim rokowaniu będzie sunitynib (komparator główny).”</p>	<p>Wybór sunitynibu i temsyrolimusu jako komparatory Agencja uznaje za zasadne.</p> <p>Wg Agencji pazopanib jako dostępna opcja terapeutyczna dla danej populacji także powinien być komparatorem dla wnioskowanej technologii.</p>

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są dostępne w ramach istniejącego programu lekowego, w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie.

Wybór sunitynibu, jako komparatora w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim, potwierdzają także najnowsze rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów.

Jednocześnie, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim nieleczonych wcześniej farmakologicznie finansowanych jest obecnie sunitynib jak i pazopanib. W analizie wnioskodawcy dla populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim przedstawiono jedynie analizy porównujące niwolumab + ipilimumab z sunitynibem.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności powinna być aktualna praktyka medyczna. W tym kontekście sunitynib w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim nie powinien stanowić jedynego komparatora w populacji pacjentów z rokowaniem pośrednim.

Komparatory przyjęte dla AKL i AE nie są spójne z komparatorami z AWB. W AWB, oprócz sunitynibu i temsyrolimusu, wśród komparatorów wnioskodawca uwzględnił pazopanib.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo) w terapii skojarzonej z ipilimumabem (Yervoy) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego	-	Brak uwag.
<b>Interwencja</b>	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL	Dawkowanie leków niezgodne z ChPL	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunityn b (komparator główny)</li> <li>Temsirolimus (komparator dodatkowy)</li> </ul> Oba komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL.	Dawkowanie leków niezgodne z ChPL	Brak pazopopanibu, jako jednej z opcji terapeutycznych dla omawianej populacji.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),</li> <li>Punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>Jakość życia (oceniwana na podstawie kwestionariuszy FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L)</li> <li>Bezpieczeństwo (AE ogółem, SAE ogółem, AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa)</li> </ul>	-	Brak uwag.
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym,</li> <li>Badania przeprowadzone u ludzi,</li> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>Badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej</li> </ul>	Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (abstraktu i/lub posteru), Badania w schemacie naprzemiennym.	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz, dokonano przeszukania następujących baz danych: Pubmed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano: rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu), strony internetowe towarzystw naukowych, elektroniczne bazy informacji medycznej, referencje odnalezionych doniesienia naukowe, doniesienia z konferencji naukowych, rejestry badań klinicznych, strony agencji regulatorowych i producentów leków.

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 19 marca 2019 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT:

- CheckMate 214 (publikacja główna Motzer 2018), bezpośrednio porównujące niwolumab + ipilimumab z sunitynibem.

- GLOBAL ARCC (publikacja główna Hudes 2007), bezpośrednio porównujące niwolumab + ipilimumab z INF alfa

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących niwolumab + ipilimumab z temsirolimusem. Nie przeprowadzono także porównania pośredniego wnioskowanego leku z TEM. Porównanie NIW+IPI vs TEM przeprowadzono metodą zestawienia jakościowego, poprzez zestawienie wyników badań CheckMate 2014 i GLOBAL ARCC.

Uzyskane w badaniu CheckMate 214 wyniki wnioskodawca analizował w ramach kilku analiz cząstkowych – analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017 r. (mediana OB: 25,2 mies.), analiza II: data odcięcia 1 III 2018 (mediana: bd), analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018 (mediana OB: 32,4 mies.). W AWA przedstawiono jedynie najnowsze dostępne wyniki.

W ramach uzupełnienia wnioskodawca dostarczył dane dotyczące najnowszej analizy cząstkowej badania CheckMate 214, zaprezentowane na kongresie ESMO 2019. Z uwagi na fakt, że dane opublikowane zostały jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.

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

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<b>CheckMate 214</b> <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> Bristol-Meyers Squibb Ono Pharmaceutical Co. Ltd	<b>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> tak (blokowa ze stratyfikacją)  <b>Zaślepienie:</b> brak  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA  <b>Liczba ośrodków:</b> 175 (Europa, USA, Kanada, Am. Południowa, Korea Południowa, Tajwan, Australia)  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak  <b>Okres obserwacji:</b> Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017 (mediana OB 25,2 mies.)  Analiza II: data odcięcia 1 III 2018 (minimalny OB 24 mies.)  Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018 (mediana OB 32,4 mies.)	<b>Interwencja:</b>  Faza indukująca: NIV iv 3 mg/kg przez 60 min + IPI iv 1 mg/kg przez 30 min co 3 tyg. (4 dawki), Faza podtrzymująca: NIV iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg  <b>Komparator:</b> SUN po 50 mg/dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy w 6 tyg. cyklu	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>histologicznie potwierdzony zaawansowany, jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy lub rak nerkowokomórkowy z przerzutami</li> <li>wynik w skali Karnofsky'ego <math>\geq 70</math>;</li> <li>choroba mierzalna wg kryteriów RECIST</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> Opisane w aneksie B, AKL wnioskodawcy, s. 96  <b>Liczba pacjentów:</b> Interwencja: n=550 Komparator: n=546	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS, OS, ORR dla pacjentów o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym</li> </ul> <b>Pozostałe (wybrane) punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS, OS, ORR dla populacji ITT</li> <li>jakość życia wg kwestionariuszy: FKSI-19, FACT-G oraz EQ-5D, bezpieczeństwo u wszystkich pacjentów oraz ORR, PFS i OS u pacjentów z korzystnym rokowaniem jako element analizy rozpoznawczej (exploratory analysis)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.</li> </ul>
<b>GLOBAL ARCC</b> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	<b>Badanie 3. Fazy, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe,</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> tak (blokowa ze stratyfikacją)  <b>Zaślepienie:</b> nie <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA <b>Liczba ośrodków:</b> bd <b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak <b>Okres obserwacji:</b> bd <b>Okres leczenia:</b> TEMS: 17 (1-126) tyg. IFNα: 8 (1-124) tyg. <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-superiority</i>	<b>Interwencja:</b> TEMS 25 mg/tyg. podawany przez 30 min. Średnia dawka: 23,1 mg/tyg. <b>Komparator:</b> IFNα (Roferon-A®) sc: 1 tyg. - 3 mln U 3x tyg. - 9 mln U 3x tyg. - 18 mln U 3x tyg. W przypadku nietolerancji dawki 9 i 18 mln U pacjenci otrzymywali najwyższą tolerowaną dawkę: 3, 4,5 lub 6 mln. Średnia dawka: 30,2 mln U/tyg.	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony zaawansowany rak nerkowokomórkowy (stadium IV lub nawrót choroby);</li> <li>wynik w skali Karnofsky'ego <math>\geq 60</math>;</li> <li>brak wcześniejszej terapii systemowej;</li> <li>nowotwór mierzalny wg kryteriów RECIST;</li> <li>prawidłowe funkcje szpiku kostnego, nerek i wątroby, które definiowano jako liczba neutrofilii <math>\geq 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup>, liczba PLT <math>\geq 100\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, poziom Hb <math>\geq 8</math> g/dl, poziom kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5</math>xULN, poziom aminotransferazy asparaginowej <math>\leq 3</math>xULN (<math>\leq 5</math> razy jeśli występują przerzuty do wątroby), poziom bilirubiny całkowitej <math>\leq 1,5</math>xULN;</li> <li>poziom cholesterolu całkowitego na czczo <math>\leq 350</math> mg/dl (9,1 mmol/l), poziom trójglicerydów <math>\leq 400</math> mg/dl (4,5 mmol/l);</li> <li>pacjenci z wcześniejszymi przerzutami do mózgu, jeśli ich stan neurologiczny jest stabilny i nie wymagali terapii korykosteroidami po resekcji lub radioterapii;</li> <li>obecność przynajmniej 3 z 6 czynników predykcyjnych krótkiego czasu przeżycia: a) poziom dehydrogenazy mleczanowej <math>\leq 1,5</math>xULN, b) poziom Hb we krwi <math>&lt;ULN</math>; c) stężenie skorygowanego wapnia w surowicy <math>&gt;10</math> mg/dl (2,5 mmol/l); d) czas od wstępnej diagnozy do randomizacji poniżej 1 roku, e) wynik w skali Karnofsky'ego 60 lub 70, f) przerzuty do wielu narządów</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> <b>Interwencja: n=209</b> <b>Komparator: n=207</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> </ul> <b>Pozostałe (wybrane) punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS, ORR, CBR, jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L, bezpieczeństwo</li> <li>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 3.0.</li> </ul>

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

Ocenę wiarygodności wnioskodawcy przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w obszarze zaślepienia pacjentów i personelu odnotowano w badaniach CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC.

Dodatkowo jako niejasne ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z braku informacji na temat ukrycia kodu alokacji oraz kompletności danych odnotowano w badaniu GLOBAL ARCC.

Wyniki oceny jakości badań CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność danych	Selektywne raportowanie	Inne
CheckMate 214	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
GLOBAL ARCC	Niskie	Nieznane	Wysokie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „Główne badanie kliniczne dla terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu - CheckMate 214 - jest badaniem dotąd niezakończonym (data zakończenia wg clinicaltrials.gov to 30 września 2019 r.), nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zebrane do tej pory wyniki analiz cząstkowych w sposób jednoznaczny wskazują na wysoką skuteczność kliniczną ocenianej interwencji w porównaniu do sunitynibu, ponadto wyniki wspomnianego badania były podstawą dla EMA odnośnie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianej interwencji.
- Oba zakwalifikowane do analizy klinicznej badania (CheckMate 214, GLOBAL ARCC) zostały przeprowadzone w populacji nieco szerszej aniżeli definicja populacji docelowej. W przypadku badania CheckMate 214 rozbieżność ta dotyczyła uwzględnienia w populacji badania także pacjentów z rokowaniem korzystnym, przy czym należy zauważyć, że w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją odnośnie grupy rokowniczej, co pozwala uzyskane dla populacji docelowej wyniki traktować jako w pełni wiarygodne. Z kolei w przypadku badania GLOBAL ARCC, które dotyczyło terapii temsyrolimusem, rozbieżności te w szczególności dotyczyły faktu, iż badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów o różnych typach histologicznych raka nerkowokomórkowego oraz o gorszym stanie sprawności ogólnej niż chorzy z populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że we wspomnianym badaniu dostępne były wyniki z uwzględnieniem typu histologicznego, zaś terapia temsyrolimusem została uwzględniona w niniejszej analizie klinicznej, jako dodatkowy komparator.
- W badaniach CheckMate 214 i GLOBAL ARCC nie zastosowano zaślepienia, przy czym nie było ono możliwe z uwagi na odmienne schematy dawkowania, a także różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych. Warto również podkreślić, że z uwagi na specyfikę terapii oraz jednostki chorobowej zaślepienie odgrywa mniejsze znaczenie zwłaszcza, że jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych było OS. Natomiast ocenę pozostałych punktów końcowych (PFS, czy ORR) przeprowadzono przez niezależną komisję.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Jak wspomniano wcześniej w ramach uzupełnienia wniosku wnioskodawca dostarczył dane dotyczące najnowszej analizy cząstkowej badania CheckMate 214, zaprezentowane na kongresie ESMO 2019. Z uwagi na fakt, że dane opublikowane zostały jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- W toku przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni NIV + IPI względem TEMS, w związku z tym konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia wyników niniejszej analizy klinicznej, gdyż TEMS z uwagi na ograniczone zastosowanie w populacji docelowej w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce został uznany za komparator dodatkowy (szczegóły zaprezentowano w Analizie Problemu Decyzyjnego).
- Z uwagi na zidentyfikowaną niejednorodność badań w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji dla NIV + IPI (CheckMate 214) oraz TEMS (GLOBAL ARCC) porównanie pośrednie możliwe było wyłącznie metodą jakościową, a uzyskane w ten sposób wyniki należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody.
- W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności w zakresie raportowania wyników dla tego samego okresu obserwacji, w różnych dokumentach źródłowych, a także wewnątrz tych samych dokumentów. W przypadku wystąpienia takiej sytuacji, w pierwszej kolejności prezentowano wyniki najbardziej precyzyjne



lub stosowano podejście konserwatywne. W przypadku braku możliwości zastosowania powyższego podejścia, wyniki opatrywano stosownym komentarzem.

- Część wyników w przypadku badania GLOBAL ARCC zostało odczytanych z krzywych Kaplana-Maiera (prawdopodobieństwo OS i PFS), co może wiązać się z niepewnością w odniesieniu do precyzji wyników.
- W obydwu badaniach zakwalifikowanych do analizy, dla zdecydowanej większości punktów końcowych wyniki skuteczności przedstawiono łącznie tj. pośrednie/niekorzystne, bez podziału na grupę rokowniczą (rokowanie pośrednie, rokowanie niekorzystne). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż obie podgrupy stanowią populację docelową, a zaprezentowane w badaniu CheckMate 214 wyniki analiz warstwowych dla wybranych punktów końcowych wskazują na porównywalny efekt względny dla porównania z SUN.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Analitycy zgadzają się z ograniczeniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę. Do najważniejszych należy brak badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI vs TEMS. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego, argumentując ten fakt dużymi różnicami między włączonymi badaniami, a jedynie zestawienie jakościowe wyników.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

##### **Badanie CheckMate 214**

Badanie CheckMate 214 (publikacja główna Motzer 2018) jest badaniem bezpośrednio porównującym wnioskowaną technologię (niwolumab + ipilimumab) z sunitynibem.

Poniżej przedstawiono najnowsze wyniki (data odcięcia 6.08.2018, mediana OB: 32,4 mies.) najważniejszych punktów końcowych. Pozostałe wyniki i wyniki dla wcześniejszych momentów odcięcia zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.

##### Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji

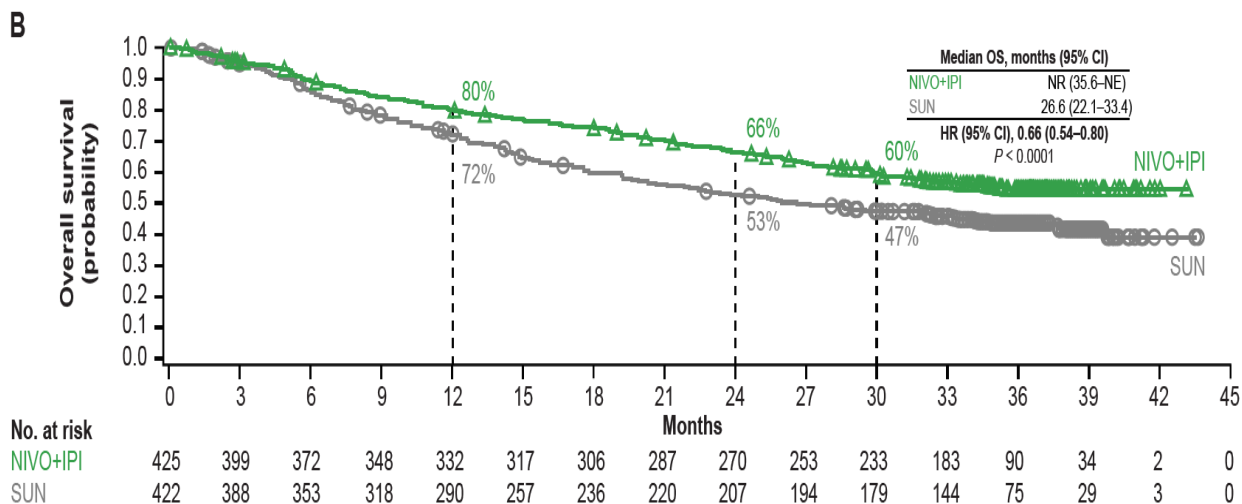
Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę NIV+IPI nad SUN w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego (OS) w populacji z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem. Zgodnie z danymi z najnowszej analizy cząstkowej w grupie otrzymującej NIV+IPI mediana OS nie została osiągnięta względem grupy otrzymującej SUN (26,6 mies.). Mediana osiągniętego PFS była zbliżona między grupami, jednak uzyskany wskaźnik HR wskazuje na istotną przewagę terapii NIV+IPI.

Wyższe estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w grupie otrzymującej NIV+IPI można było zauważyć dopiero w kolejnych okresach obserwacji przy dłuższym horyzoncie czasowym. Podobną zależność można było zaobserwować w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli oraz na wykresach.

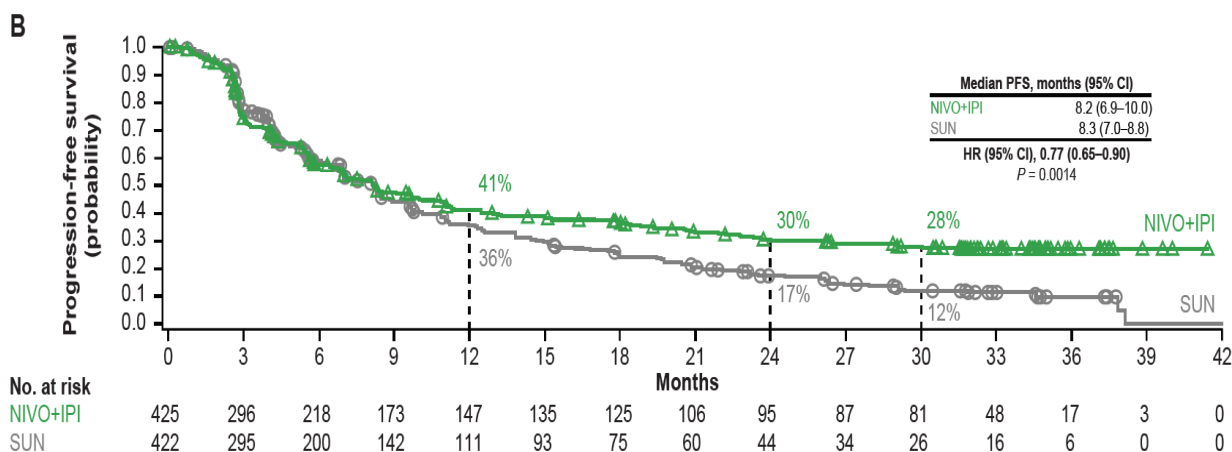
**Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite (data odcięcia 6.08.2018, mediana OB: 32,4 mies.)**

Punkt końcowy	Mediana (miesiące, 95% CI)		NIV+IPI vs SUN HR (95% CI)
	NIV+IPI N=425	SUN N=422	
OS	NR [35,6; NE]	26,6 [22,1; 33,4]	<b>0,66 [0,54; 0,80]</b>
PFS	8,2 [6,9; 10,0]	8,3 [7,0; 8,8]	<b>0,77 [0,65; 0,90]</b>

Wykres 1. Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu CheckMate 214 w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)



Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza badaniu CheckMate 214 w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)



### Odpowiedzi na leczenie

W analizach cząstkowych przedstawionych przez wnioskodawcę, w tym najdłuższej dostępnej analizie cząstkowej (data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.) wykazano istotną statystycznie przewagę NIV+IPI nad SUN w odniesieniu do ogólnych, częściowych i całkowitych odpowiedzi na leczenie. Ponadto w grupie leczonej NIV+IPI obserwowano także krótszą medianę czasu do odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz dłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR) niż w grupie leczonej SUN. W przeciwieństwie do pacjentów leczonych SUN, wśród pacjentów leczonych NIV+IPI mediana DR nie została osiągnięta. W grupie NIV+IPI obserwowano także istotnie statystycznie niższe odsetki pacjentów ze stabilizacją choroby oraz wyższe odsetki z progresją choroby względem SUN. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)**

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD/NN(T)H (95% CI)		
	NIV+IPI	SUN	NIV+IPI vs SUN		P	
<b>ORR</b>	178/425 (42)	124/422 (29)	<b>1,73 [1,30; 2,30]</b>		<b>NNT = 9 [6; 17]</b>	<b>0,0001</b>
<b>CR</b>	48/425 (11)	5/422 (1)	<b>10,62 [4,18; 26,95]</b>		<b>NNT = 10 [8; 15]</b>	<b>bd</b>
<b>PR</b>	130/425 (31)	119/422 (28)	1,12 [0,83; 1,51]		0,02 [-0,04; 0,09]	<b>bd</b>
<b>SD</b>	110/425 (26)	174/422 (41)	<b>0,50 [0,37; 0,67]</b>		NNH = 6 [4; 11]	<b>bd</b>
<b>PD</b>	106/425 (25)	80/422 (19)	<b>1,42 [1,02; 1,97]</b>		<b>NNH = 16 [8; 235]</b>	<b>bd</b>
<b>UtD/NR</b>	31/425 (7)	44/422 (10)	0,68 [0,42; 1,09]		-0,03 [-0,07; 0,01]	<b>bd</b>
<b>OnR</b>	104/176 (59)	43/124 (35)	<b>2,72 [1,69; 4,38]</b>		<b>NNT = 5 [3; 8]</b>	<b>bd</b>
<b>OnCR</b>	42/48 (88)	4/5 (80)	1,75 [0,17; 18,39]		0,07 [-0,29; 0,44]	<b>bd</b>

ORR – odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); PD – choroba postępująca (ang. progressive disease); UtD/NR – niemożliwe do określenia/nieraportowane (ang. unable to determine/not reported); OnR – pacjenci w trakcie odpowiedzi (ang. ongoing response); OnCR – pacjenci w trakcie odpowiedzi (ang. ongoing complete response);

**Tabela 21. Czas odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 214 dla porównania NIV+IPI względem SUN w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (Analiza II; data odcięcia 6 VIII 2018, mediana OB: 32,4 mies.)**

Punkt końcowy	NIV+IPI (N=176)	SUN (N=124)	NIV+IPI vs SUN HR (95% CI)	P
<b>TTR</b>	2,8 (2,7-3,1)	4,0 (2,8-5,5)	bd	bd
<b>DR</b>	NR [24,7; NE]	13,0 [11,0; 18,0]	bd	bd

TTR – czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to treatment response); DR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)

### Jakość życia

Jakość życia w badaniu CheckMate 214 oceniono przy użyciu trzech kwestionariuszy: FKSI-19 (*Functional Assessment Symptom Index-19*), FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) oraz EQ-5D-3L (*the European Quality of life questionnaire – 5 dimensions – 3 levels*) z wykorzystaniem modeli mieszanych dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, *mixed-model repeated measures*).

Wyniki jakości życia dla poszczególnych okresów obserwacji wykazały, iż terapia NIV+IPI związana jest z istotną statystycznie poprawą jakości życia względem SUN w odniesieniu do zmiany ogólnych wyników kwestionariuszy FKSI-19 oraz FACT-G po 6- oraz 24 mies. oraz większości ocenianych domen obydwu kwestionariuszy po 6 miesiącach obserwacji. Brak różnic pomiędzy NIV+IPI a SUN odnotowano wyłącznie w odniesieniu do domeny emocjonalnej objawów związanych z chorobą (DRS, *disease-related symptoms*) w kwestionariuszu FKSI-19 oraz w odniesieniu do domeny dobrostanu społecznego/rodzinnego w kwestionariuszu FACT-G po 6 mies. obserwacji. Istotną statystycznie przewagę stosowania NIV + IPI nad SUN obserwowano także w przypadku zmiany wyniku dla indeksu użyteczności oraz skali wzrokowo-analogowej (VAS, *visual-analog scale*) kwestionariusza EQ-5D-3L w 6-mies. okresie obserwacji, przy czym różnica ta nie została utrzymana w dłuższym horyzoncie czasowym.

**Tabela 22. Zmiana jakości życia w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC.**

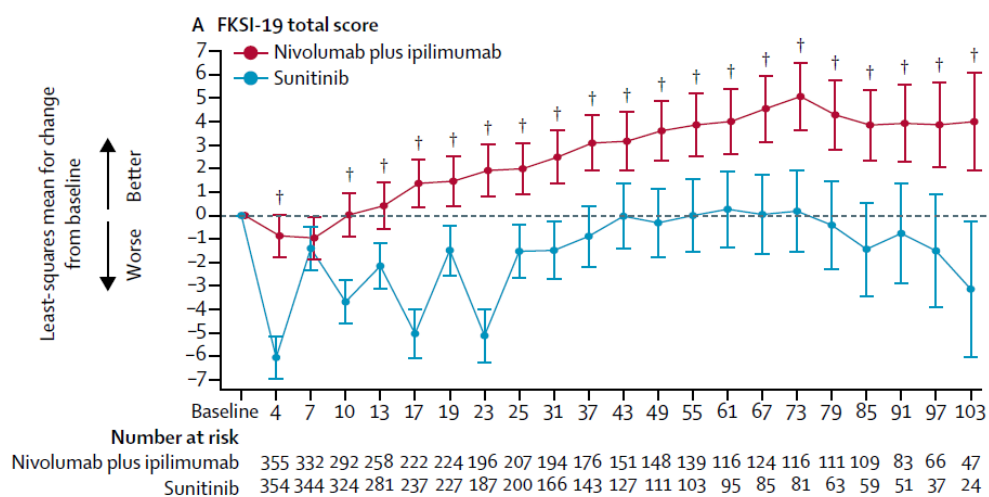
Domena	OB (mies.)	NIV+IPI		SUN		NIV+IPI vs SUN	P
		N	LSM* (SE)	N	LSM* (SE)	MD (95% CI)	
<b>FKSI-19</b>							
<b>Ogółem</b>	6	bd	1,65 (0,56)	bd	-1,9 (0,57)	<b>3,55 [2,10; 5,00]</b>	<0,0001
	24	bd	4,00 [1,91; 6,09]**	bd	-3,14 [-6,03; -0,25]**	<b>7,14 [3,57; 10,71]</b>	<0,0001
<b>Fizyczne DRS</b>	6	bd	1,00 (0,35)	bd	-0,48 (0,35)	<b>1,47 [0,57; 2,37]</b>	0,0013
<b>Emocjonalne DRS</b>	6	bd	0,66 (0,07)	bd	0,51 (0,07)	0,15 [-0,03; 0,33]	0,0802
<b>Skutki uboczne leczenia</b>	6	bd	-0,37 (0,11)	bd	-1,64 (0,12)	<b>1,26 [0,97; 1,55]</b>	<0,0001
<b>Dobrostan czynnościowy</b>	6	bd	0,20 (0,18)	bd	-0,48 (0,19)	<b>0,68 [0,21; 1,15]</b>	0,0058
<b>FACT-G</b>							
<b>Ogółem</b>	<b>6</b>	<b>bd</b>	1,52 (0,83)	<b>bd</b>	-2,19 (0,85)	<b>3,71 [1,51; 5,91]</b>	0,0009

	24	bd	4,77 [1,73; 7,82]**	bd	-4,32 [-8,54; -0,11]**	<b>9,09 [3,89; 14,29]</b>	<b>0,0005</b>
Dobrostan fizyczny	6	bd	-0,31 (0,27)	bd	-1,94 (0,27)	<b>1,63 [0,94; 2,32]</b>	<0,0001
Dobrostan czynnościowy	6	bd	0,35 (0,35)	bd	-0,82 (0,36)	<b>1,16 [0,24; 2,08]</b>	0,0138
Dobrostan emocjonalny	6	bd	1,79 (0,23)	bd	1,18 (0,23)	<b>0,61 [0,002; 1,22]</b>	0,0460
Dobrostan społeczny/rodzinny	6	bd	-0,03 (0,28)	bd	-0,42 (0,28)	0,39 [-0,34; 1,12]	0,2930
<b>EQ-5D-3L</b>							
Indeks użyteczności	6	bd	0,02 (0,01)	bd	-0,02 (0,01)	<b>0,04 [0,001; 0,08]</b>	0,0234
	24	bd	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,07
Skala wzrokowo – analogowa (VAS)	6	bd	5,51 (1,35)	bd	1,27 (1,39)	<b>4,24 [0,71; 7,77]</b>	0,0190
	24	bd	10,07 [4,35; 15,80]	bd	6,40 [-1,36; 14,16]	3,67 [-5,97; 13,31]	0,45

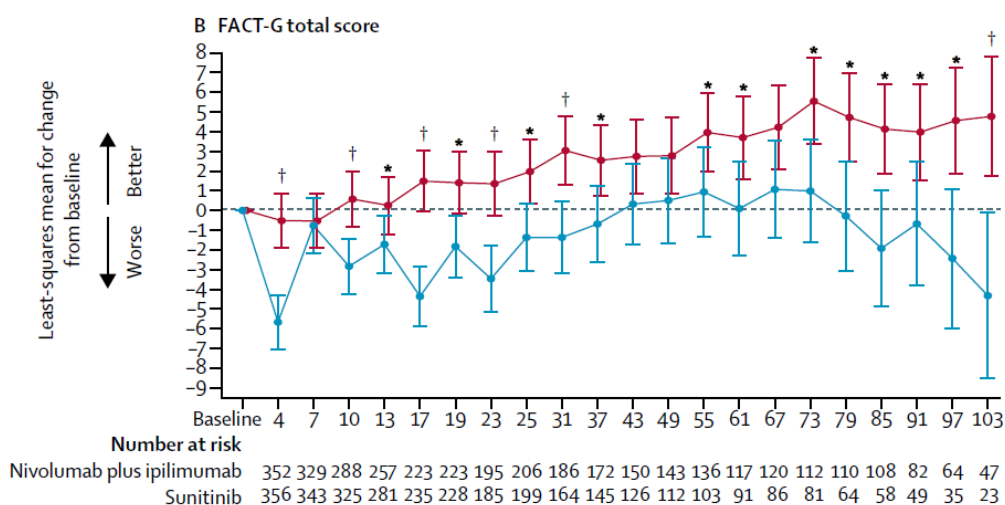
\* Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least square mean*), chyba, że zaznaczono inaczej; DRS – *disease-related symptoms* – objawy związane z chorobą

\*\* Średnia [95% CI].

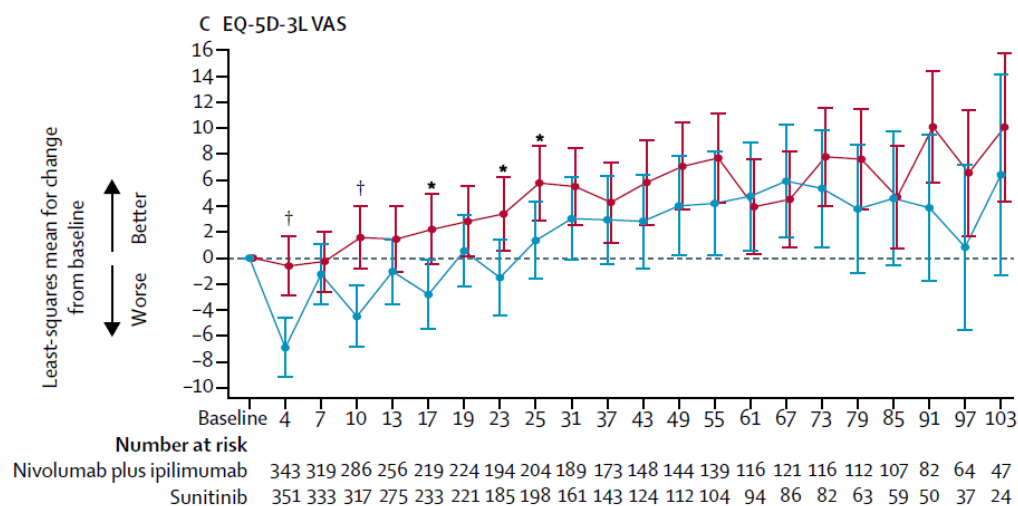
Wykres 3. Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg kwestionariusza FKSI-19.



Wykres 4. Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg kwestionariusza FACT-G.



Wykres 5. Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L.



## GLOBAL ARCC

Wnioskodawca przedstawił zestawienie jakościowe parametrów skuteczności pomiędzy NIV + IPI oraz TEMS na podstawie badań CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC w odniesieniu do:

- OS i PFS (mediana, parametr HR, prawdopodobieństwo przeżycia w 12. i 24 mies.),
- odpowiedź na leczenie (odsetki, parametr OR),
- wybrane punkty końcowe z obszaru bezpieczeństwa.

W ramach przeprowadzonego zestawienia jakościowego, zaprezentowano wyniki dla populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym.

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują, iż w populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, w grupie leczonej NIV + IPI większy był, odsetek OS w 12. i 24. mies, odsetek PFS, a także odsetek pacjentów z ORR w porównaniu z grupą leczoną TEMS. W grupie NIV + IPI dłuższa była mediana PFS, natomiast nie osiągnięto mediany OS oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR).

Tabela 23. Zestawienie jakościowe wyników NIV + IPI oraz TEMS na podstawie badań CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC

Punkt końcowy		NIV + IPI	TEMS
Mediana OS		NR	10,9 mies.
Prawdopodobieństwo OS	12 mies.	80,1%	45,0%
	24 mies.	66,5%	23,6%
Mediana PFS w ocenie IRRC		11,6 mies.	5,6 mies.
Prawdopodobieństwo PFS w ocenie IRRC	12 mies.	41%	13,5%
	24 mies.	30%	3,8%
Odsetek pacjentów z ORR w ocenie IRRC		42%	9%
Odsetek pacjentów z CR w ocenie IRRC		9%	0%
Odsetek pacjentów z PR w ocenie IRRC		32%	9%
Mediana DR w ocenie IRRC		NR	11,1 mies.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Badanie CheckMate 214

W analizie wnioskodawcy dane dotyczące profilu bezpieczeństwa NIV+IPI względem SUN analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (populacja ITT), uwzględniając także w miarę możliwości wyniki w populacji z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem.

##### Bezpieczeństwo ogólne

Przedstawione dane nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W ramieniu NIV+IPI odnotowano niższą częstość występowania AEs 3. i 4. stopnia, AEs związanych z leczeniem, zaprzestania leczenia ogółem, liczby zgonów. Jednocześnie w ramieniu NIV+IPI odnotowano wyższą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) i zaprzestania leczenia z powodu toksyczności leku.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla najnowszych punktów odcięcia.

Tabela 24. Bezpieczeństwo ogólne w populacji ITT

Punkt końcowy	NIV + IPI n/N (%)	SUN n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	P
<b>AE</b>					
Ogółem	544/547 (99)	532/535 (99)	1,02 [0,21; 5,09]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Stopnia 3– 4.	357/547 (65)	407/535 (76)	<b>0,59 [0,45; 0,77]</b>	<b>NNT = 10 [7; 19]</b>	bd
Pochodzenia immunologicznego	436/547 (80)	bd	nd	nd	bd
	443/547 (81)	bd	nd	nd	bd
<b>AE związane z leczeniem</b>					
Niezależnie od stopnia	513/547 (94)	521/535 (97)	<b>0,41 [0,22; 0,76]</b>	<b>NNT = 28 [17; 86]</b>	bd
Stopnia 3– 4.	255/547 (47)	342/535 (64)	<b>0,49 [0,39; 0,63]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	bd
<b>SAE</b>					
Ogółem	305/547 (56)	213/535 (40)	<b>1,91 [1,50; 2,43]</b>	<b>NNH = 6 [4; 9]</b>	bd
<b>Zaprzestanie leczenia</b>					
Ogółem	419/547 (77)	438/535 (82)	<b>0,72 [0,54; 0,97]</b>	<b>NNT = 19 [10; 224]</b>	bd
Z powodu AE uznanych za związane z leczeniem	119/547 (22)	66/535 (12)	<b>1,98 [1,42; 2,74]</b>	<b>NNH = 10 [7; 20]</b>	bd
Z powodu progresji choroby	229/547 (42)	296/535 (55)	<b>0,58 [0,46; 0,74]</b>	<b>NNT = 8 [6; 14]</b>	bd
Z powodu toksyczności leku	134/547 (24)	63/535 (12)	<b>2,43 [1,75; 3,37]</b>	<b>NNH = 7 [5; 12]</b>	bd
Z powodu AE uznanych za niezwiązane z leczeniem	32/547 (6)	31/535 (6)	1,01 [0,61; 1,68]	0,001 [-0,03; 0,03]	bd
Inne	23/547 (4)	46/535 (9)	<b>0,47 [0,28; 0,78]</b>	<b>NNT = 23 [14; 68]</b>	bd
Z powodu utraty z okresu obserwacji	1/547 (<1)	2/535 (<1)	0,49 [0,04; 5,40]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
<b>Zgony</b>					
Ogółem	159/547 (29)	202/535 (38)	<b>0,68 [0,52; 0,87]</b>	<b>NNT = 12 [7; 33]</b>	bd
Związane z leczeniem	8/547 (1)	4/535 (1)	1,97 [0,59; 6,58]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
<b>Kontynuacja leczenia</b>					
Po medianie 25,2 mies.	128/547 (23)	97/535 (18)	<b>1,38 [1,03; 1,85]</b>	<b>NNT = 19 [10; 224]</b>	bd

W podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC nie wystąpiły różnice w częstości występowania AEs ogółem. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla grupy badanej.

Tabela 25. Bezpieczeństwo ogólne w podgrupie pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Punkt końcowy	NIV + IPI	SUN	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p
	n/N (%)	n/N (%)			
<b>AE</b>					
Ogółem	420/423 (99)	413/416 (99)	1,02 [0,20; 5,07]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Stopnia 3. i 4.	275/423 (65)	315/416 (76)	<b>0,60 [0,44; 0,80]</b>	<b>NNT = 10 [6; 22]</b>	bd
<b>AE związane z leczeniem</b>					
Ogółem	388/423 (92)	403/416 (97)	<b>0,36 [0,19; 0,69]</b>	<b>NNT = 20 [13; 50]</b>	bd
Stopnia 3. i 4.	190/423 (45)	254/416 (61)	<b>0,52 [0,40; 0,68]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	bd
<b>Zaprzestanie leczenia</b>					
Ogółem	320/425 (75)	359/422 (85)	<b>0,53 [0,38; 0,76]</b>	<b>NNT = 11 [7; 23]</b>	bd

Bezpieczeństwo szczegółowe

Stosowanie NIV + IPI w populacji w podgrupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg IMDC względem SUN wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień ciężkości) takich jak: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie i anemia, ponadto w grupie NIV + IPI rzadziej raportowano niektóre zdarzenia zaliczane do stopnia 3–4, w tym: zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy i nadciśnienie. Z drugiej strony u pacjentów leczonych NIV + IPI odnotowano wyższe ryzyko występowania gorączki, świądu, wysypki (w tym stopnia 3–4.) i bólu stawów (w tym stopnia 3–4.).

Tabela 26. Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u ≥20% pacjentów w podgrupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg IMDC

Domena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>Niezależnie od stopnia</b>					
Zmęczenie	177/423 (42)	208/416 (50)	<b>0,72 [0,55; 0,94]</b>	<b>NNT = 13 [7; 70]</b>	bd
Gorączka	104/423 (25)	64/416 (15)	<b>1,79 [1,27; 2,54]</b>	<b>NNH = 10 [6; 26]</b>	bd
Zapalenie błon śluzowych	14/423 (3)	118/416 (28)	<b>0,09 [0,05; 0,15]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Biegunka	148/423 (35)	224/416 (54)	<b>0,46 [0,35; 0,61]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	bd
Nudności	122/423 (29)	167/416 (40)	<b>0,60 [0,45; 0,81]</b>	<b>NNT = 9 [6; 21]</b>	bd
Wymioty	86/423 (20)	117/416 (28)	<b>0,65 [0,47; 0,90]</b>	<b>NNT = 13 [8; 50]</b>	bd
Niestrawność	18/423 (4)	77/416 (19)	<b>0,20 [0,11; 0,33]</b>	<b>NNT = 8 [6; 10]</b>	bd
Zapalenie jamy ustnej	19/423 (4)	104/416 (25)	<b>0,14 [0,08; 0,24]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
Świąd	143/423 (34)	43/416 (10)	<b>4,43 [3,05; 6,44]</b>	<b>NNH = 4 [3; 5]</b>	bd
Wysypka	99/423 (23)	63/416 (15)	<b>1,71 [1,21; 2,43]</b>	<b>NNH = 12 [7; 33]</b>	bd
Zespół dłoniowo-podeszwy	6/423 (1)	168/416 (40)	<b>0,02 [0,01; 0,05]</b>	<b>NNT = 3 [3; 3]</b>	bd
Ból stawów	93/423 (22)	57/416 (14)	<b>1,77 [1,24; 2,55]</b>	<b>NNH = 12 [7; 31]</b>	bd
Kaszel	102/423 (24)	93/416 (22)	1,10 [0,80; 1,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Zmniejszony apetyt	89/423 (21)	121/416 (29)	<b>0,65 [0,47; 0,89]</b>	<b>NNT = 13 [8; 46]</b>	bd
Ból głowy	72/423 (17)	86/416 (21)	0,79 [0,56; 1,11]	<b>-0,04 [-0,09; 0,02]</b>	bd
Zaburzenia smaku	28/423 (7)	133/416 (32)	<b>0,15 [0,10; 0,23]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	bd
Niedoczynność tarczycy	74/423 (17)	107/416 (26)	<b>0,61 [0,44; 0,85]</b>	<b>NNT = 13 [8; 38]</b>	bd
Nadciśnienie	38/423 (9)	164/416 (39)	<b>0,15 [0,10; 0,22]</b>	<b>NNT = 4 [3; 4]</b>	bd
Anemia	64/423 (15)	99/416 (24)	<b>0,57 [0,40; 0,81]</b>	<b>NNT = 12 [8; 30]</b>	bd
<b>Stopnia 3–4.</b>					

Domena	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN		p
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Zmęczenie	27/423 (6)	39/416 (9)	0,66 [0,40; 1,10]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Gorączka	3/423 (1)	2/416 (<1)	1,48 [0,25; 8,89]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie błon śluzowych	0/423 (0)	11/416 (3)	<b>0,04 [0,002; 0,71]</b>	<b>NNT = 38 [24; 97]</b>	bd
Biegunka	16/423 (4)	23/416 (6)	0,67 [0,35; 1,29]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Nudności	8/423 (2)	7/416 (2)	1,13 [0,40; 3,13]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd
Wymioty	4/423 (1)	10/416 (2)	0,39 [0,12; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Niestrawność	0/423 (0)	1/416 (<1)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Zapalenie jamy ustnej	0/423 (0)	12/416 (3)	<b>0,04 [0,002; 0,65]</b>	<b>NNT = 35 [22; 83]</b>	bd
Świąd	3/423 (1)	0/416 (0)	6,93 [0,36; 134,64]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Wysypka	8/423 (2)	0/416 (0)	17,04 [0,98; 296,20]	NNH = 52 [30; 193]	bd
Zespół dłoniowo-podeszwowy	0/423 (0)	32/416 (8)	<b>0,01 [0,001; 0,23]</b>	<b>NNT = 13 [10; 20]</b>	bd
Ból stawów	5/423 (1)	0/416 (0)	10,95 [0,60; 198,61]	NNH = 84 [43; 1819]	bd
Kaszel	1/423 (<1)	2/416 (<1)	0,49 [0,04; 5,43]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zmniejszony apetyt	7/423 (2)	4/416 (1)	1,73 [0,50; 5,97]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Ból głowy	4/423 (1)	5/416 (1)	0,78 [0,21; 2,94]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Zaburzenia smaku	0/423 (0)	1/416 (<1)	0,33 [0,01; 8,05]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Niedoczynność tarczycy	2/423 (<1)	1/416 (<1)	1,97 [0,18; 21,83]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Nadciśnienie	11/423 (3)	66/416 (16)	<b>0,14 [0,07; 0,27]</b>	<b>NNT = 8 [6; 11]</b>	bd
Anemia	20/423 (5)	30/416 (7)	0,64 [0,36; 1,14]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd

## GLOBAL ARCC

W populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym odsetek chorych doświadczających AE stopnia 3–4. oraz AE związanych z leczeniem stopnia 3–4. w grupie leczonej NIV + IPI w badaniu CheckMate 214 numerycznie był zbliżony jak w grupie TEMS w badaniu GLOBAL ARCC. Należy jednak zauważyć, iż u pacjentów leczonych NIV + IPI znacznie rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS dochodziło do zaprzestania leczenia (75% vs 98%).

Tabela 27. Zestawienie jakościowe wyników dot. bezpieczeństwa ogólnego NIV + IPI oraz TEMS na podstawie badań CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC

Punkt końcowy		NIV + IPI	TEMS
		%	%
AE	stopnia 3–4.	65%	67%
AE związane z leczeniem	stopnia 3–4.	45%	48%
Zaprzestanie leczenia	ogółem	75%	98%

W odniesieniu do AE szczegółowych raportowanych w badaniach CheckMate 214 i GLOBAL ARCC, wśród pacjentów leczonych NIV + IPI rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS odnotowywano zdarzenia takie jak: wysypka, anemia (w tym stopnia 3–4.), nudności, zapalenie jamy ustnej. Z kolei u pacjentów leczonych TEMS rzadziej raportowano biegunki.

Tabela 28. Zestawienie jakościowe wyników dot. bezpieczeństwa szczegółowego NIV + IPI oraz TEMS na podstawie badań CheckMate 214 oraz GLOBAL ARCC

AE szczegółowe	NIV + IPI	TEMS
Niezależnie od stopnia		
Wysypka	23%	47%
Anemia	15%	45%
Nudności	29%	37%



AE szczegółowe	NIV + IPI	TEMS
Biegunka	35%	27%
Kaszel	24%	26%
Gorączka	25%	24%
Zapalenie jamy ustnej	4%	20%
Wymioty	20%	19%
Ból głowy	17%	15%
<b>w stopniu 3. lub 4.</b>		
Wysypka	2%	4%
Anemia	5%	20%
Nudności	2%	2%
Biegunka	4%	1%
Kaszel	<1%	1%
Gorączka	1%	1%
Zapalenie jamy ustnej	0%	1%
Wymioty	1%	2%
Ból głowy	1%	1%

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Yervoy działaniami występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) są:

**Tabela 29. Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w związku z zastosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w RCC wg ChPL Yervoy**

Ipilimumab 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem 3 mg/kg mc	
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, gorączka
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia

Przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Wśród zidentyfikowanych ostrzeżeń innych niż te zawarte w ChPL Yervoy i ChPL Opdivo odnaleziono:

Dokument FDA, w którym w 2017 r. w ramach FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), poinformowano o potencjalnie toksycznym działaniu ipilimumabu oraz niwolumabu na oczy, obejmującym ryzyko ciężkiej utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki.

### 4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją CheckMate 214, bezpośrednio porównujące NIV+IPI z SUN. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z TEMS, w związku z czym przedstawiono jakościowe zestawienie wyników dla obu technologii.

Wśród opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 3 publikacje (Lalani 2018, Laliman 2018 i Wallis 2018). Celem przeglądu systematycznego Lalani 2018 była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu uogólnionego ccRCC, a w szczególności immunoterapii w I i kolejnych liniach leczenia. Zgodnie z jej wynikami immunoterapię skojarzoną NIV + IPI należy uznać za nowy, obiecujący standard terapeutyczny w analizowanym wskazaniu. Jej zastosowanie pozwala na poprawę przeżycia pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym w porównaniu z SUN. Zgodnie z przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową Laliman 2018 terapia skojarzona NIV + IPI to opcja terapeutyczna związana ze znaczącymi korzyściami w porównaniu do pozostałych terapii (SUN, TEMS, IFN, PAZ, BEV+IFN, TEMS+IFN) stosowanych u pacjentów z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym. Autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą Wallis 2018 sugerują, że stosowanie terapii skojarzonej NIV + IPI wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z uogólnionym rakiem nerki, terapia ta jest lepiej tolerowana przez pacjentów niż inne opcje.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy oraz wyniki odnalezionych publikacji wtórnych są zbieżne ze sobą i wskazują na wyższą skuteczność NIV+IPI w porównaniu z innymi dostępnymi technologiami.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki 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

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania leku Opdivo (niwolumab) w terapii skojarzonej z lekiem Yervoy (ipilimumab) w pierwszej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego.

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) porównano z sunitynibem (SUN) oraz temsirolimusem (TEMS). W razie nieskuteczności terapii I linii pacjenci przechodzą do kolejnej linii leczenia. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną). Model Markowa, obejmujący stany choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Horyzont dożywności ( ).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna NIV+IPI vs. SUN na podstawie badania CheckMate 214. Skuteczność porównania z TEMS na podstawie badania Laliman 2018.

##### Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia, koszty podania, monitorowania, progresji choroby, opieki paliatywnej i zdarzeń niepożądanych.

##### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej na podstawie badania CheckMate 214.

##### Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

### 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki prezentowane poniżej zostały przygotowane przez analityków Agencji przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIV+IPI w miejsce SUN

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIB+IPI w miejsce TEMS

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – NIV+IPI vs. SUN

Parametr	NIV+IPI	SUN
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]		[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]		[redacted]
ICUR [zł/QALY]		[redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – NIV+IPI vs. TEMS

Parametr	NIV+IPI	TEMS
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]		[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]		[redacted]
ICUR [zł/QALY]		[redacted]

[redacted] dla wnioskowanej technologii wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, zamiast rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców. Warto wspomnieć, że NFZ stosuje zachęty finansowe mające skłonić świadczeniodawców do negocjacji niższych cen leków stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii. W opinii analityków Agencji we wszystkich scenariuszach należy opierać się na rzeczywistych wydatkach NFZ, tak aby [redacted]. Należy jednak zwrócić uwagę, że ostatni komunikat DGL pozwalający oszacować rzeczywiste wydatki NFZ raportuje dane z marca 2019 r.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

[redacted] oraz w oparciu o nowy próg użyteczności kosztowej, zgodnie z komunikatem Prezesa AOTMiT z dnia 31 października 2019 r. Wyniki prezentowane poniżej zostały przygotowane przez analityków Agencji przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy.

Ceny progowe oszacowano przy założeniu zachowania proporcjonalności cen poszczególnych opakowań w stosunku do cen uwzględnionych w analizie oraz przy założeniu, że ceny niwolumabu stosowanego w kolejnych liniach leczenia nie ulegają zmianie. Należy zwrócić uwagę, że [redacted] różnią się źródłem danych kosztowych dotyczących komparatorów (komunikat DGL NFZ oraz obwieszczenie MZ).

Dla porównania NIV+IPI vs. SUN, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, progowe ceny zbytu netto leku opakowań Opdivo 40 mg, Opdivo 100 mg, Yervoy 50 mg i Yervoy 200 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio [redacted].

Dla porównania NIV+IPI vs. TEMS, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, progowe ceny zbytu netto leku opakowań Opdivo 40 mg, Opdivo 100 mg, Yervoy 50 mg i Yervoy 200 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art.

<sup>1</sup> 147 024 zł

12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio [REDACTED]

Brak badań RCT dowodzących wyższości NIV+IPI nad TEMS, tj. jedynym komparatorem refundowanym w subpopulacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. W tej subpopulacji **zachodzą zatem okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.** [REDACTED]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analiza wrażliwości prawidłowa.

W analizie deterministycznej uwzględniono scenariusze dotyczące braku dyskontowania, [REDACTED] horyzontu czasowego, alternatywnych krzywych dla OS, PFS i TTD, użyteczności, dawkowania, masy ciała pacjentów, kosztów kolejnych linii leczenia oraz alternatywnego sposobu wyznaczenia ceny progowej (łącznie 17 scenariuszy). W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskovania.

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu oraz krzywe akceptowalności w wariacie uwzględniającym RSS pochodzące z analiz wnioskodawcy. Nie aktualizowano wyników PSA. [REDACTED]





### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. 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	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni ( ).
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wybrane komparatory, tj. SUN i TEMS, prawidłowe, wybór zgodny z wytycznymi oraz wymaganiami minimalnymi. Brak jednak porównania z pazopanibem, który również jest stosowany w I linii leczenia raka nerki. Wnioskodawca dowodzi, że skuteczność i koszty pazopanibu oraz SUN są zbliżone.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie zidentyfikował informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku ze zmianami cen na obwieszczeniu MZ przeprowadzono aktualizację wyników analizy, wprowadzając nowe, niższe ceny dla SUN i ewerolimusu (wybrano produkt leczniczy Everolimus Stada z uwagi na najniższą ceną za mg). Nie aktualizowano ceny kabozantynibu, przyjmując że większość pacjentów stosuje lek w wyjściowej dawce 60 mg.

W wyniku aktualizacji doszło do nieznaczącej zmiany ICUR. [REDACTED]

## 5.4. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 6 analiz ekonomicznych porównujących NIV+IPI oraz SUN. Wnioskodawca przedstawił wyniki modelowania efektów zdrowotnych po dostosowaniu stopy dyskontowej i horyzontu czasowego. Różnice w oszacowaniach wynikają w opinii wnioskodawcy z różnic w zakresie śmiertelności naturalnej oraz prawdopodobnie wykorzystania danych z innego punktu odcięcia badania CheckMate 214. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy wnioskodawcy wydają się być w wystarczającym stopniu zbieżne z odnalezionymi analizami ekonomicznymi.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki 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

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.”

##### Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy NFZ. Nie przedstawił wyników z perspektywy wspólnej uzasadniającej to brakiem współpłacenia ze strony pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy.

##### Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, w którym schemat NIV+IPI nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach I linii dla pacjentów z zaawansowanym i histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem nerki, z pośrednim rokowaniem (wg skali MSKCC) są takie technologie lekowe jak: sunitynib i pazopanib. Pacjenci z rokowaniem niekorzystnym leczeni są w ramach programu temsyrolimusem.
- scenariusz „nowy”, w którym terapia NIV+IPI jest refundowana w ramach programu lekowego uwzględniającego kryteria kwalifikacji zaproponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca wpływ na budżet płatnika, wyznaczył jako różnice pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) uzależnionych m.in. od szacowanego odsetka pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim.

#### Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”, w tym dotyczące:

- **kategoria odpłatności:** schemat NIV+IPI będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego;
- **kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku:** niwolumabu jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0 Niwolumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml oraz 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml. W związku z powyższym, w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Opdivo pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1144.0.

Ipilimumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1124.0 Ipilimumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml oraz 5 mg/ml, 1 fiol. po

40 ml. W związku z powyższym, w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Yervoy pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1124.0.

- **populacja docelowa:** wielkości populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie m.in. danych sprzedażowych NFZ (dotyczących liczby zrefundowanych miligramów sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu) za okres lipiec 2012 – listopad 2018, które ekstrapolowano na lata 2020–2022. W ramach analizy wrażliwości oszacowanie wielkości populacji docelowej wnioskodawca oparł na danych NFZ dotyczących całkowitej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.10 z rozróżnieniem na substancje czynne
- Wnioskodawca przyjął, że odsetek pacjentów leczonych w ramach I linii z rokowaniem pośrednim wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim wynosi w wariancie podstawowym 69,9% (min. 22,2%; max. 80,34%) opierając się na badaniach: Kubackova 2015, Szmit 2012, Tupikowski 2015b oraz Buda-Nowak 2017.

### Udział w rynku

Wnioskodawca strukturę rynku leków w ramach I linii oszacował na podstawie danych NFZ za okres od lipca 2012 do listopada 2018 r., dotyczących liczby zrefundowanych miligramów sunitynibu, pazopanibu i temsyrolimusu

Rozpowszechnienie stosowania schematu NIV+IPI w scenariuszu nowym, w populacji docelowej pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią w latach 2020-2022 wnioskodawca przyjął, że będzie takie samo jak rozpowszechnienie pazopanibu w pierwszych trzech latach jego refundacji, tj. od marca 2013 roku do lutego 2016 roku.

**Tabela 33. Średnie rozpowszechnienie stosowania schematu NIV+IPI w populacji docelowej w horyzoncie 3 letnim - scenariusz nowy\***

	2020	2021	2022
Pacjenci z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią kwalifikujący się do terapii NIV+IPI	20,3% (min. 7,7; max. 32,9)	23,8% (min. 11,3; max. 36,3)	26% (min. 13,4; max. 38,6)
Pacjenci z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii kwalifikujący się do terapii NIV+IPI	100%	100%	100%
Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem kwalifikujący się do terapii NIV+IPI			
<b>Średnie rozpowszechnienie NIV+IPI ogółem</b>			

\* średnie rozpowszechnienie w danym roku, w analizie uwzględniono dane miesięczne

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Wielkość populacji

Liczebność noworozpoznanych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem w latach 2020–2022 wnioskodawca oszacował przy założeniu, że stanowią oni 15% całkowitej liczby pacjentów z rokowaniem pośrednim rozpoczynających leczenie.

Liczebność noworozpoznanych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z niekorzystnym rokowaniem, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem i ipilimumabem w latach 2020–2022 wnioskodawca przyjął na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających terapię temsyrolimusem w odpowiednich miesiącach.

. Z przeglądu badań dokonanego przez wnioskodawcę (śr. ważona liczba pacjentów z 14 badań odsetek pacjentów z rakiem jasnokomórkowym wynosi 86,5% (oszacowania wydatków dla płatnika publicznego uwzględniające ten odsetek wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości).

## Uwzględnione koszty

Wnioskodawca uwzględnił bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszty leków

, koszty podania leków na podstawie danych przedstawionych w analizie ekonomicznej, koszty monitorowania terapii, koszt leczenia działań niepożądanych, koszty kolejnych linii terapii (po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii raka nerki zaczerpnięto z analizy ekonomicznej), koszty leczenia paliatywnego.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci rozpoczynający leczenie ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią w danym roku w scenariuszu nowym	Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią			
	Liczba pacjentów z pośrednim rokowaniem bez uprzednio wykonanej nefrektomii			
	Liczba pacjentów z niekorzystnym rokowaniem			
	Razem			
Całkowita liczba pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w ciągu roku				

## Koszt

Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać temsyrolimus, pazopanib i sunitynib. W opinii analityków w obydwu wariantach analizy należy uwzględnić rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ, co pozwala uchwycić wpływ na wyniki analizy.

**Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant podstawowy [zł]**

	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – warianty skrajne [zł]**

[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

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	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto trzyletni horyzont czasowy.
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	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacowanie struktury przejęcia udziału w rynku przez NIV+IPI oszacował na podstawie danych o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię sunitynibem i pazopan bem
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Komparatory przyjęte dla AKL i AE nie są spójne z komparatorami z AWB.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Występują nieznaczne różnice między deklarowaną wielkością dostaw produktu leczniczego Opdivo i produktu Yervoy (opakowanie 1 fiole. 10ml, 5 mg/m <sup>2</sup> ), a szacowanym zapotrzebowaniem. [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Tak. Leki NIV i IPI są już refundowane w ramach programów lekowych w innych wskazaniach.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Tak. Leki NIV i IPI są już refundowane w innych wskazaniach, w osobnych grupach limitowych.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca 30.10.2019 r. przesłał pismo z elementami modyfikacji wniosku dotyczące [redacted]

Wariant uwzględniający zmianę ceny technologii lekowej Opdivo przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji w rozdziale 6.3.3.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano takie parametry jak: prognoza wzrostu sprzedaży miligramów TEMS z użyciem regresji liniowej, liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych powiększona o 10%, odsetek pacjentów z rakiem

jasnokomórkowym (86,5%), odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie pazopanibem w I linii (74,4%), odsetek pacjentów z pośrednim rokowaniem wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim (min. 22,2%; max. 80,4%), udziały w rynku NIV+IPI w populacji pacjentów z pośrednim rokowaniem z uprzednio wykonaną nefrektomią w scenariuszu nowym, udziały w rynku NIV+IPI w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, średni czas trwania terapii NIV+IPI, SUN i PAZ, alternatywne dawkowanie NIV w fazie monoterapii (480 mg co 4 tygodnie), masa ciała pacjentów [redacted], koszty kolejnych linii leczenia.

[redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

[redacted] wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ dla komparatorów, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać temsyrolimus, pazopanib i sunitynib. W opinii analityków w obydwu wariantach analizy należy uwzględnić rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ, co pozwala uchwycić wpływ [redacted] na wyniki analizy.

[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant podstawowy [zł]

	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – warianty skrajne [zł]

[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej [REDACTED]

W wyniku zastosowania rozwiązania przedstawionego przez wnioskodawcę płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić [REDACTED]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zaproponowano modyfikacji istniejącego programu lekowego, tak aby umożliwić przejście pacjenta do drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu niwolumabu + ipilimumabu stosowanego w pierwszej linii. Program powinien być uzupełniony w tym zakresie.

Poniżej przedstawiono uwagi otrzymane od ekspertów klinicznych.

**Tabela 40. Uwagi ekspertów do projektu programu lekowego**

Część programu	<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii medycznej	<b>Dr n. med. Joanna Streb</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	<i>Zapisy prawidłowe</i>	<i>Brak uwag</i>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<i>Zapisy prawidłowe</i>	<i>Kryterium kreatyniny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, często pacjenci z jedną nerką mogą mieć podwyższony nieznacznie.</i>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<i>Zapisy prawidłowe</i>	<i>Za często wykonywane badanie KT z kontrastem u pacjentów, którzy mają jedną nerkę.</i>
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	<i>Zapisy prawidłowe</i>	<i>Ryzyko uszkodzenia nerki</i>
Czas leczenia w programie	<i>Zapisy prawidłowe</i>	<i>Brak uwag</i>
Kryteria wyłączenia	<i>Zapisy prawidłowe</i>	<i>Brak uwag</i>



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania schematu NIV+IPI u pacjentów uprzednio nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka według skali IMDC (ang. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> - w trakcie oceny <http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-in-combination-with-ipilimumab-yervoy/> (data dostępu: 05.11.2019)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.11.2019 r. przy zastosowaniu słów: „nivolumab”, „ipilimumab”, „Opdivo”, „Yervoy”; poszukiwano rekomendacji refundacyjnych dostępnych w języku angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono siedem rekomendacji pozytywnych dla schematu niwolumab + ipilimumab w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wcześniej nieleczonego, o korzystnym lub pośrednim rokowaniu (NICE 2019, HAS 2019, SMC 2019, G-BA 2019, PBAC 2018, CADTH 2018).

Odnaleziono 1 rekomendację negatywną PBAC z czerwca 2018 r., jednak w październiku 2018 r. PBAC wydało pozytywną rekomendację, uzasadniając to potrzebą dostępności do skutecznych terapii pierwszego rzutu w RCC, szczególnie w grupie pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, dla której brak jest obecnie refundowanej terapii. PBAC uznało, że ponowne złożenie wniosku ze zmienionym modelem ekonomicznym, poprawionymi parametrami oraz proponowanym instrumentem podziału ryzyka pomogło rozwiązać wiele wcześniejszych wątpliwości.

NCPE jest w trakcie oceny schematu niwolumab + ipilimumab w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu w ramach pierwszej linii leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej

**Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla schematu niwolumab + ipilimumab we wnioskowanym wskazaniu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowym o <b>pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu</b>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>NICE rekomenduje stosowanie schematu NIV + IPI u pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Aktualnie leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym opiera się na stosowaniu pazopanibu, sunitynibu, tiwozanibu lub kabozantyn bu. W przypadku osób z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których ryzyko wystąpienia pogorszenia jest pośrednie lub wysokie, wyniki badania klinicznego (CheckMate 214) wskazują, że schemat niwolumab + ipilimumabem jest bardziej skuteczny, niż sunitynib w krótkim okresie obserwacji, a długoterminowe korzyści nie zostały jeszcze ustalone.</p> <p>Schemat niwolumab + ipilimumab może potencjalnie być opłacalny, ale potrzeba więcej dowodów, aby uzyskać bardziej wiarygodne dowody. Długoterminowa obserwacja pacjentów w badaniu CheckMate 214 pomogłaby rozwiązać niepewności, dotyczące długości życia oraz długości życia bez progresji choroby pacjentów.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komisja rekomenduje stosowanie schematu NIV + IPI u pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.</p> <p>Jednak komisja chce otrzymać wyniki badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, o które zwróciła się EMA (badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem do monoterapii niwolumabem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim / niekorzystnym rokowaniu, uprzednio nieleczonych i mających odpowiedni poziom ekspresji PD - L1. Oczekiwane wyniki w III kwartał 2021 r.). Na podstawie tych wyników dokona ponownej oceny technologii lekowej w omawianym wskazaniu.</p>
SMC 2019	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>SMC rekomenduje stosowanie schematu niwolumabu + ipilimumab u pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Całkowite przeżycie było znacznie dłuższe w grupie, u której zastosowano schemat niwolumab + ipilimumab w porównaniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej w badaniu III fazy u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym RCC o pośrednim / niekorzystnym rokowaniu.</p> <p>Po obniżeniu przez wnioskodawcę ceny leku SMC zarekomendowało stosowanie schematu NIV + IPI w omawianym wskazaniu.</p>
G-BA 2019	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowym o pośrednim rokowaniu (wynik w skali IMDC 1-2) i wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu (wynik w skali IMDC $\geq$ 3)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>G-BA rekomenduje stosowanie schematu niwolumab + ipilimumab u pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim (wynik w skali IMDC 1-2) i niekorzystnym rokowaniu (wynik w skali IMDC <math>\geq</math> 3).</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Schemat ipilimumab + niwolumab wykazuje wyraźną korzyść pod względem przeżycia całkowitego w porównaniu z sunitynibem.</p> <p>W ogólnym ujęciu wskazano na znaczną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania schematu NIV+IPI w omawianym wskazaniu.</p>
PBAC 2018	Pierwsza linia leczenia raka nerkowokomórkowego w stadium IV o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu	<p><b>Rekomendacja pozytywna październik 2018 r.</b></p> <p>PBAC rekomenduje stosowanie schematu niwolumab + ipilimumab u pacjentów wcześniej nieleczonych, z rakiem nerkowokomórkowy (RCC) w stadium IV o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej terapii.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>PBAC wziął pod uwagę potrzeby kliniczne dotyczące dostępności do skutecznych terapii pierwszego rzutu w RCC, szczególnie w grupie o niekorzystnym rokowaniu, dla której brak jest obecnie refundowanej terapii.</p> <p>PBAC uznał, że ponowne złożenie wniosku ze zmienionym modelem ekonomicznym, poprawionymi parametrami oraz proponowanym instrumentem podziału ryzyka pomogło rozwiązać wiele wcześniejszych wątpliwości. Jednak PBAC poinformował, że cena NIV + IPI musiała zostać obniżona, aby umożliwić osiągnięcie akceptowalnego poziomu opłacalności kosztowej.</p> <p><b>Rekomendacja negatywna czerwiec 2018 r.</b></p> <p>PBAC nie rekomenduje stosowanie schematu niwolumab + ipilimumab u pacjentów wcześniej nieleczonych, z rakiem nerkowokomórkowy (RCC) w stadium IV o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>PBAC uznało, że wskaźnik przeżycia i korzyści związane z poprawą jakości życia zostały przeszacowane w modelu ekonomicznym wnioskodawcy oraz, że wynik ICER był niepewny i niedopuszczalnie wysoki. Wymagane byłoby obniżenie ceny.</p> <p>Stosowanie schematu NIV + IPI było związane z niewielką poprawą ogólnego przeżycia po 18 miesiącach w porównaniu do terapii sunitynibem. Wielkość efektu długotrwałego leczenia była niepewna i prawdopodobnie przeszacowana, ponieważ dane z próby były niedojrzałe, a populacja w badaniu mogła być zdrowsza niż populacja docelowa, u której byłby stosowany schemat w praktyce klinicznej.</p> <p>Stosowanie schematu NIV + IPI było związane z gorszym profilem bezpieczeństwem w porównaniu do sunitynibu. Terapia schematem NIV + IPI wiązała się z wyższym odsetkiem poważnych działań niepożądanych i działań niepożądanych, które spowodowały przerwanie leczenia.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018	Wcześniej nieleczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy o <b>pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu</b> . wg kryteriów IMDC	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>CADTH rekomenduje stosowanie schematu niwolumabu + ipilimumabem u pacjentów wcześniej nieleczonych, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowy (RCC) o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu, w dobrym stanie sprawności ogólnej, pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Schemat niwolumab + ipilimumab w istotny statystycznie i klinicznie sposób wydłuża przeżycie całkowite oraz zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ogólną na leczenie bezpośrednio porównując terapię złożoną niwolumab + ipilimumab względem sunitynibu. Zgodnie z opinią agencji terapia złożona z niwolumabu oraz ipilimumabu stanowi kolejną skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Terapię należy kontynuować do wytąpienia progresji choroby lub nietolerowanej już toksyczności.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■
<b>Rumunia</b>	■	■	■
<b>Słowacja</b>	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 07.10.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę schemat Opdivo+Yervoy (niolumab + ipilimumab)

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.09.2019 r., znaki PLR.4600.626.2019.PB.V; PLR.4600.625.2019.PB.V, PLR.4600.624.2019.PB.V; PLR.4600.623.2019.PB.V Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT

w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501,
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220501,

### Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Etiologia jest nieznana. Rolę odgrywają:

- zaburzenia genetyczne, np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel-Lindau,

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wśród alternatywnych opcji terapeutycznych dla wnioskowanego leku znalazły się sunitynib i temsirolimus.. Są to substancje obecnie stosowane w pierwszej linii leczenia raka nerki w ramach programu lekowego, refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT:

- CheckMate 214 (publikacja główna Motzer 2018), bezpośrednio porównujące niwolumab + ipilimumab z sunitynibem.

- GLOBAL ARCC (publikacja główna Hudes 2007), bezpośrednio porównujące niwolumab + ipilimumab z INF alfa

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących niwolumab + ipilimumab z temsirolimusem. Nie przeprowadzono także porównania pośredniego wnioskowanego leku z TEM. Porównanie NIV+IPI vs TEM przeprowadzono metodą zestawienia jakościowego, poprzez zestawienie wyników badań CheckMate 2014 i GLOBAL ARCC.

#### CheckMate 214

Wyniki badania CheckMate 214 wskazują na istotną statystycznie przewagę NIV+IPI nad SUN w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego (HR 0,66 [0,54; 0,80]). Mediana osiągniętego PFS była zbliżona między grupami, jednak uzyskany wskaźnik HR wskazuje na istotną przewagę terapii NIV+IPI (HR 0,77 [0,65; 0,90]). W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę NIV+IPI nad SUN w odniesieniu do ogólnych, częściowych

i całkowitych odpowiedzi na leczenie. Ponadto w grupie leczonej NIV+IPI obserwowano także krótszą medianę czasu do odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz dłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR) niż w grupie leczonej SUN. W przeciwieństwie do pacjentów leczonych SUN, wśród pacjentów leczonych NIV+IPI mediana DR nie została osiągnięta.

Wyniki jakości życia wykazały, iż terapia NIV+IPI związana jest z istotną statystycznie poprawą jakości życia względem SUN w odniesieniu do zmiany ogólnych wyników kwestionariuszy FKSI-19 oraz FACT-G. Istotną statystycznie przewagę stosowania NIV + IPI nad SUN obserwowano także w przypadku zmiany wyniku dla indeksu użyteczności oraz skali wzrokowo-analogowej (VAS, *visual-analog scale*) kwestionariusza EQ-5D-3L w 6-mies. okresie obserwacji, przy czym różnica ta nie została utrzymana w dłuższym horyzoncie czasowym.

#### GLOBAL ARCC

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują, iż w populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, w grupie leczonej NIV + IPI większy był, odsetek OS w 12. i 24. mies, odsetek PFS, a także odsetek pacjentów z ORR w porównaniu z grupą leczoną TEMS. W grupie NIV + IPI dłuższa była mediana PFS, natomiast nie osiągnięto mediany OS oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR).

#### **Analiza bezpieczeństwa**

##### CheckMate 214

Przedstawione dane nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W ramieniu NIV+IPI odnotowano niższą częstotliwość występowania AEs 3. i 4. stopnia, AEs związanych z leczeniem, zaprzestania leczenia ogółem, liczby zgonów. Jednocześnie w ramieniu NIV+IPI odnotowano wyższą częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) i zaprzestania leczenia z powodu toksyczności leku.

Stosowanie NIV + IPI w populacji w podgrupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg IMDC względem SUN wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień ciężkości) takich jak: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie i anemia, ponadto w grupie NIV + IPI rzadziej raportowano niektóre zdarzenia zaliczane do stopnia 3–4, w tym: zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwowy i nadciśnienie. Z drugiej strony u pacjentów leczonych NIV + IPI odnotowano wyższe ryzyko występowania gorączki, świądu, wysypki (w tym stopnia 3–4.) i bólu stawów (w tym stopnia 3–4.).

#### GLOBAL ARCC

W populacji z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym odsetek chorych doświadczających AE stopnia 3–4. oraz AE związanych z leczeniem stopnia 3–4. w grupie leczonej NIV + IPI w badaniu CheckMate 214 numerycznie był zbliżony jak w grupie TEMS w badaniu GLOBAL ARCC. Należy jednak zauważyć, iż u pacjentów leczonych NIV + IPI znacznie rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS dochodziło do zaprzestania leczenia (75% vs 98%).

W odniesieniu do AE szczegółowych raportowanych w badaniach CheckMate 214 i GLOBAL ARCC, wśród pacjentów leczonych NIV + IPI rzadziej niż u pacjentów leczonych TEMS odnotowywano zdarzenia takie jak: wysypka, anemia (w tym stopnia 3–4.), nudności, zapalenie jamy ustnej. Z kolei u pacjentów leczonych TEMS rzadziej raportowano biegunki.

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

Prezentowane wyniki zostały przygotowane przez analityków Agencji przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIV+IPI w miejsce SUN

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIB+IPI w miejsce TEMS

Dla porównania NIV+IPI vs. SUN, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, progowe ceny zbytu netto leku opakowań Opdivo 40 mg, Opdivo 100 mg, Yervoy 50 mg i Yervoy 200 mg, przy których koszt uzyskania

dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio [redacted]

Dla porównania NIV+IPI vs. TEMS, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, progowe ceny zbytu netto leku opakowań Opdivo 40 mg, Opdivo 100 mg, Yervoy 50 mg i Yervoy 200 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio [redacted]

Brak badań RCT dowodzących wyższości NIV+IPI nad TEMS, tj. jedynym komparatorem refundowanym w subpopulacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. W tej subpopulacji **zachodzą zatem okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.** [redacted]

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analiza wrażliwości prawidłowa. W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskania. W analizie probabilistycznej [redacted]

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zaproponowano modyfikacji istniejącego programu lekowego, tak aby umożliwić przejście pacjenta do drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu niwolumabu + ipilimumabu stosowanego w pierwszej linii. Program powinien być uzupełniony w tym zakresie.

#### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono siedem rekomendacji pozytywnych dla schematu niwolumab + ipilimumab w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wcześniej nieleczonego, o korzystnym lub pośrednim rokowaniu (NICE 2019, HAS 2019, SMC 2019, G-BA 2019, PBAC 2018, CADTH 2018).

Odnaleziono 1 rekomendację negatywną PBAC z czerwca 2018 r., jednak w październiku 2018 r. PBAC wydało pozytywną rekomendację, uzasadniając to potrzebą dostępności do skutecznych terapii pierwszego rzutu w RCC, szczególnie w grupie pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, dla której brak jest obecnie refundowanej terapii. PBAC uznało, że ponowne złożenie wniosku ze zmienionym modelem ekonomicznym, poprawionymi parametrami oraz proponowanym instrumentem podziału ryzyka pomogło rozwiązać wiele wcześniejszych wątpliwości.

<sup>2</sup> 147 024 zł

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.



## **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy wnioskodawcy były zgodne z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

#### CheckMate 214

- Motzer R, Tannir N, McDermott D, Aren Frontera O, Melichar B. (2018) Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 378:1277–1290.
- Cella D, Grünwald V, Escudier BJ, Hammers HJ, George S. (2019) Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*
- Betts K, Yang S, Du EX, Johansen J, Rao S. Comparison of adverse event costs of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib for previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *ASCO Meeting Library*; 2018Abstrakt 160589.
- Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers H, George S. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized open-label CheckMate 214. 2018Abstrakt 159249.
- Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *ASCO Annual Meeting*; 2018; USA. Poster 3073.
- Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S. (2018) Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial - prezentacja ASCO.
- (2018) Raport EMA do produktów leczniczych Opdivo i Yervoy® 2018. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (25.1.2019).
- Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *ESMO*; 2017; 28 (supplement 5):621–622.
- Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B. (2017) CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Prezentacja ESMO. Spain.
- George S, Betts KA, Yang S, Du EX, Johansen J. Nivolumab plus ipilimumab is associated with lower number needed to treat compared with sunitinib for preventing death in advanced renal cell carcinoma. Poster SITC. *SITC Meeting*; 2018; USA. Poster.
- Kilijn S, Hofstra M, Malcolm B, Johannsen KM. Validating survival extrapolations in first line treatment of renal cell carcinoma using literature based conditional survival probabilities. 2018; 21:Abstrakt CN1.
- McDermott DF, Rini BI, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK. Treatment-free interval (TFI) following discontinuation of first-line nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 214. *Annals of Oncology*; 29 (Supplement 8):Abstrakt 874P.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. 2017; 5 (Suppl 3):89.
- Motzer RJ. (2018) Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. Prezentacja do abstraktu O38.
- Rini BI, Tannir NM, McDermott DF, Grimm M-O, Porta C. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): Checkmate 214. 2018; 29 (Supplement 8):Abstrakt 875P.
- Rini BI, Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, Grimm M-O. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma: CheckMate 214. *ESMO 2018 congress*; 2018; Germany. .
- Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm M-O, Rini BI. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). 2018Abstrakt 156890.
- Tannir N, Hammers H, Amin A, Grimm M-O, Rini B. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N + I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (aRCC: CheckMate 214). Poster nr 686 Genitourinary Cancers Symposium. *Genitourinary Cancers Symposium*; 2018.
- Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm M-O, Rini BI. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). Poster 13th European International Kidney Cancer Symposium. *13th European International Kidney Cancer Symposium*; 2018; Praga. .
- Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, Grimm M-O, Rini BI. (2018) Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab versus sunitinib for treatment-naive advanced renal cell carcinoma (CheckMate 214). Prezentacja nr 686 Genitourinary Cancers Symposium. USA.

- Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci M, McDermott DF. 30-months follow-up of the phase 3 CheckMate 214 trial of first-line nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Poster 547. Genitourinary Cancers Symposium. 2019; USA. .
- Vyas C, Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): Results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. 2018; 24 5 (Supplement):17–18.
- (2014) Raport Clinical Trials do badania CheckMate 214. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02231749?term=02231749&rank=1> (28.1.2019).
- (2016) Raport BMS do badania CheckMate214. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. (18.3.2019).
- GLOBAL ARCC**
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271–2281.
- Alemao E, Rajagopalan S, Yang S, Curiel RE, Purvis J. (2011) Inverse probability weighting to control for censoring in a post hoc analysis of quality-adjusted survival data from a clinical trial of temsirolimus for renal cell carcinoma. *J. Med. Econ.* 14(2):245–252.
- Bellmunt J, Szczyl k C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. (2008) Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann. Oncol.* 19(8):1387–92.
- Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin R, Berkenblit A. (2009) Effect of temsirolimus versus interferon- $\alpha$  on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med. Oncol.* 26:202–209.
- Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan T, White CS. (2011) Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J. Clin. Oncol.* 29(13):1750–1756.
- Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. (2010) Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- $\alpha$ . *Br. J. Cancer* 102:1456–1460.
- Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A. (2010) Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *PharmacoEconomics* 28(7):577–584.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + INF in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). 2006; 24:Abstrakt LBA4.
- Rajagopalan S, Pullenayegum E, Alemao E, Strahs A, Purvis J. Evaluation of adverse event-related hospitalizations in patients with advanced renal cell carcinoma on treatment with temsirolimus or interferon- $\alpha$ : results from a phase 3 randomized trial. 2009Poster 7160.
- Yang S, Hudes G, de Souza P, Alemao E, Strahs A. Evaluation of quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus vs interferon- $\alpha$ : results from a phase III randomized trial. 2009Poster 7134.
- Yang S, Alemao E. Loss of work activity and productivity on care givers attending to patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- $\alpha$  evaluations from a phase 3 randomized trial. 2009; 12 (7):A281 abstrakt PCN126.
- (2003) Raport Clinical Trials do badania Global ARCC. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00065468?term=00065468&rank=1> (28.1.2019).
- (2003) Raport Pfizer do badania Global ARCC. Dostęp: [https://pfe-pfizer.com-prod.s3.amazonaws.com/clinical%20trials/csr%20synopsis/3066K1-304%20alias%20B1771098%20Public%20Disclosure%20Synopsis%20%5B2%5D\\_0.pdf](https://pfe-pfizer.com-prod.s3.amazonaws.com/clinical%20trials/csr%20synopsis/3066K1-304%20alias%20B1771098%20Public%20Disclosure%20Synopsis%20%5B2%5D_0.pdf) (28.1.2019).
- Lalani 2018**
- Lalani A-KA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R. (2018) Systematic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions. *Eur. Urol.* 75(1):100–110.
- Laliman 2018**
- Laliman V, Wang X, Cawston H, Doan J, Dale P, Malcolm B. Network meta-analysis of treatments in previously untreated advanced or metastatic renal-cell carcinoma with intermediate to poor prognosis. ISPOR Europe 2018; 2018; Barcelona, Spain. poster PUK9.
- Laliman V, Wang X, Cawston H, Doan J, Dale P. Network meta-analysis of treatments in previously untreated advanced or metastatic renal-cell carcinoma with intermediate to poor prognosis. 2018; 21:S476 abstrakt PUK9.
- Wallis 2018**
- Wallis C, Klaassen Z, Bhindi B, Ye X, Chandrasekar T. (2018) First-line systematic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. Urol.* 74(3):309–321.
- Rekomendacje kliniczne i finansowe**
- AHS 2017**
- <https://www.abchealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf> (dostęp na dzień 7.10.2019)

<b>CADTH 2018</b>	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_rcc_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_rcc_fn_rec.pdf</a> (dostęp na dzień 18.11.2019)
<b>EAU 2019</b>	The European Association of Urology (EAU) Renal Cell Cancer (RCC) Guidelines, <a href="https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/">https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/</a> (dostęp na dzień 7.10.2019)
<b>ESMO 2019</b>	Renal cel carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27(Supplement5): v58–v68,2016 <a href="https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma">https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma</a> (dostęp na dzień 7.10.2019)
<b>G-BA 2019</b>	<a href="file:///C:/Users/k.wolowiec/Downloads/A19-11_Nivolumab_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf">file:///C:/Users/k.wolowiec/Downloads/A19-11_Nivolumab_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf</a> (dostęp na dzień 18.11.2019)
<b>HAS 2019</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17628_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_CCR_Avis2_CT17633&amp;CT17628.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17628_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_CCR_Avis2_CT17633&amp;CT17628.pdf</a> (dostęp na dzień 18.11.2019)
<b>NCCN 2020</b>	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer, version 2.20, <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf</a> (dostęp na dzień 18.11.2019)
<b>NICE 2019</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta581">https://www.nice.org.uk/guidance/ta581</a> (dostęp na dzień 18.11.2019)
<b>PBAC 2018</b>	<a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nivolumab-ipilimumab-rcc-psd-july-2018.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nivolumab-ipilimumab-rcc-psd-july-2018.pdf</a> (dostęp na dzień 18.11.2019) <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-11/positive-recommendations-11-2018.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-11/positive-recommendations-11-2018.pdf</a> (dostęp na dzień 18.11.2019)
<b>PTOK 2013</b>	Stelmach A, Potemski P (red.), Nowotwory układu moczowo-płciowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
<b>SEOM 2017</b>	Gelardo E. at al., SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017), Clin. Transl. Oncol (2018) 20:47-56
<b>SMC 2019</b>	The Scottish Medicines Consortium: Nivolumab 10mg/ml concentrate for solution for dilution (Opdivo®) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4464/nivolumab-opdivo-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4464/nivolumab-opdivo-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf</a> (dostęp na dzień 18.11.2019)

#### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Opdivo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo
<b>ChPL Yervoy</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy
<b>FDA</b>	<a href="https://wayback.archive-it.org/7993/20180424093541/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm">https://wayback.archive-it.org/7993/20180424093541/https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm</a>
<b>REK nr 71/2016</b>	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/REK/RP_Opdivo_71_2016_KW.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/REK/RP_Opdivo_71_2016_KW.pdf</a>
<b>SRP 119/2016, 120/2016</b>	<a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/SRP/U_41_440_20161121_stanowisko_119_Opdivo_4_ml.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/SRP/U_41_440_20161121_stanowisko_119_Opdivo_4_ml.pdf</a> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/SRP/U_41_441_20161121_stanowisko_120_Opdivo_10_ml.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/SRP/U_41_441_20161121_stanowisko_120_Opdivo_10_ml.pdf</a>
<b>Szczeklik 2018</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2018

## **15. Załączniki**

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego