



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.30.2020

Data ukończenia: 17.09.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD 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: MSD 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AXI	Aksytynib
BIA	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECOG	Skala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Wg. WHO nazywana skalą Zubroda.
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IMDC	Skala IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) jest modyfikacją skali MSKCC
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MSKCC	Skala MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) skala prognostyczna bazująca na klinicznych i laboratoryjnych danych pacjentów z RCC
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAZ	Pazopanib
PEM	Pembrolizumab
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCC	(ang. Renal cell carcinoma) rak nerkowokomórkowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
Skala Karnofsky'ego	Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową.
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUN	Sunitynib
Technologia	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
TKI	(ang. Tyrosine-kinase inhibitor) Inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
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	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	67
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	81
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	84
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	90
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	92
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	93
14.	Źródła.....	94
15.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18-06-2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1698.2019.44.DK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

-
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego (tylko w przypadku gdy APD jest osobnym dokumentem)
-

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.06.2020 r., znak PLR.4600.1698.2019.44.DK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126 w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Analiza racjonalizacyjna. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC18
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Keytruda.
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda (aktualizacja z 24.08.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Keytruda>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.07.2015 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Czerniak (nowotwór skóry), • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) • Klasyczny chłoniak Hodgkina (HL), • Rak urotelialny, • Rak głowy i szyi zwany płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (HNSCC). • <u>Rak nerkowokomórkowy.</u> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Keytruda jest dodatkowo monitorowany w celu umożliwienia szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Źródło: ChPL Keytruda (aktualizacja z 24.08.2020 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Keytruda>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była wcześniej oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Poprzednie oceny wnioskowanej technologii przez Agencję dotyczyły wskazań:

- Gruzołowy rak płuca (ICD;10: C34)
- Pierwotnie oporny chłoniak śród piersią z komórek B (ICD-10: C58.7)
- Rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34)
- Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9)
- Wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41)
- Rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9)
- Nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina - chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9)
- Glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34)
- Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)
- Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)
- Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8)
- Rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

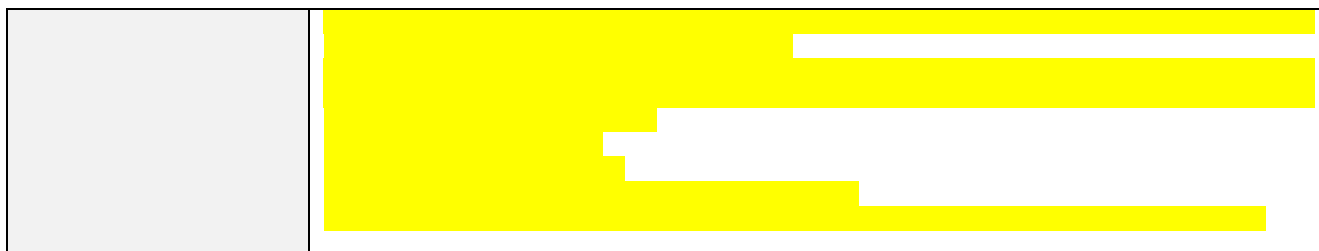
Proponowana cena zbytu netto	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126 – [REDACTED] (cena zbytu netto)
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	1143.0, Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

	<p>[Redacted content]</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu lekowego</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Dawkowanie w programie lekowym</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>[Redacted content]</p>



3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją pembrolizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak nerki nie jest jedną chorobą, jego poszczególne podtypy rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego i związane są z odmiennym przebiegiem klinicznym. Różnią się też wrażliwością na terapie onkologiczne.

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

[Szczekił k 2018, KRN: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> (dostęp dnia: 08.09.2020 r.)]

Klasyfikacja

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek, z których się wywodzi.

Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków);
- typ brodawkowy (10-15% przypadków), obejmuje dodatkowo 2 podtypy: podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem ppodtyp 2;
- typ chromofobny (4-5% przypadków).

Tabela 5. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych (RCC)

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 brodawkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	10-15	dotyczą C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp 2)	obustronny, wielogniskowy	komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak chromofobny	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	rak najlepiej rokujący	komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowe, m kronaczynia
Onocytoma	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	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.

[Szczekl k 2018, PTOK 2013]

Tabela 6. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według systemu TNM [PTOK 2013]

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrażliwy na duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) a bo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węźle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Tabela 7. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego [PTOK 2013]

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

Etiologia i patogenezę

Etiologia raka nerkowokomórkowego jest nieznaną, jednak rolę odgrywają:

- zaburzenia genetyczne – rzadki czynnik, tylko około 5% RCC jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel_Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowatego RCC). Zachorowanie występują wówczas głównie w młodym wieku i dotyczą wielu osób w rodzinie;
- czynniki nabyte:
 - palenie papierosów (jeden z głównych czynników ryzyka – szacuje się, że około 30% nowotworów nerki u mężczyzn i około 24% u kobiet ma związek z paleniem tytoniu),
 - otyłość z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza u kobiet,
 - narażenia zawodowe, np. na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest),
 - nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
 - napromieniowanie miednicy,
 - stosowanie dużej ilości leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę.

[Szczekl k 2018, KRN: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> (dostęp dnia: 08.09.2020 r.), PTOK 2013]

Obraz kliniczny

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie większość RCC (40-60%) rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn.

Objawy podmiotowe:

- krwimocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy;
- objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami.

Objawy przedmiotowe:

- guz w jamie brzusznej;
- powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty;
- obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego (najczęściej po lewej stronie) wskutek masywnego zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych;
- wyniszczenie (w zaawansowanym stadium choroby);
- nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa), tj.: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej oraz krwimocz współwystępują obecnie tylko u < 5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka.

W 60-70% rozpoznanych RCC zmiana ograniczona jest do nerki. W 10-15% przypadków stwierdza się obecność regionalnych przerzutów (do okolicznych węzłów chłonnych) i naciekanie narządów sąsiednich (np. nadnercza), a w 20-25% występują przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby i nadnerczy.

[Szczekl k 2018, PTOK 2013]

Epidemiologia

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

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

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet.

[Szczekl k 2018, Nowotwory KRN 2017, KRN: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> (dostęp dnia: 08.09.2020 r.)]

Tabela 8. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2017 [Dane KRN]

Rok	Zachorowania [liczba]		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
1990	1 511	1 082	2 593
1995	2 041	1 409	3 450
2000	2 162	1 462	3 624
2005	2 260	1 479	3 739
2010	2 736	1 908	4 644
2015	3 154	1 923	5 077
2016	3 134	2 000	5 134
2017	3 144	2 088	5 232

[KRN: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (dostęp dnia: 08.09.2020 r.)]

Tabela 9. Zgony na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2017 [Dane KRN]

Rok	Zgony [liczba]		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
1990	1 263	696	1 959
2000	1 416	840	2 256
2005	1 489	903	2 392
2010	1 574	954	2 528
2015	1 704	975	2 679
2016	1 682	955	2 637
2017	1 525	939	2 464

[http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (dostęp dnia: 08.09.2020 r.)]

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 (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001–2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

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 (≥ 3 czynników) rokowania.

Tabela 10. 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

[Szczekl k 2018, PTOK 2013]

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.

[ESMO 2020]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 11. Oszacowania własne ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	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
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	5000	3000	30%

Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dorosłych pacjentów leczonych sunitynibem, pazopanibem oraz temsyrolimusem w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Poniższe informacje przygotowano w oparciu o dane z bazy NFZ.

Tabela 12. Liczebność populacji na podstawie danych z bazy NFZ

Substancja	2016	2017	2018	2019
sunitynib	1161	1110	1103	1164
pazopan b	547	622	701	709
temsyrolimus	9	115	174	201

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- European Association of Urology (EAU)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

Wyszukiwanie przeprowadzono w 07.09.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W polskich wytycznych terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu i aksytynibu nie jest uwzględniona (wytyczne pochodzą z 2013 roku; pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu raka nerki został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2019 roku).

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>I linia leczenia: korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoterapia cytokinami (interferon α); <p>rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią; <p>rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • temsylolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania. <p>II lub III linia leczenia: po niepowodzeniu immunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC, po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami, wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib; <p>po niepowodzeniu terapii inh bitorami kinaz tyrozynowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; • drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib; • sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej. <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>
ESMO 2020 (Europa)	<p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z korzystnym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + aksytynib [I, A]; ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ sunitynib [I, A]; ○ pazopanib [I, A]; ○ tiwozanib [II, B]. <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z umiarkowanym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + aksytynib [I, A];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab [I, A]; ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ sunityn b [I, A]; ○ pazopanib [I, A]; ○ kabozantynib [II, B]. <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z niekorzystnym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + aksytynib [I, A]; ○ niwolumab + ipilimumab [I, A]; ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ sunityn b [I, A]; ○ pazopanib [I, A]; ○ kabozantynib [II, B]. <p>Druga linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab [I, A]; ○ kabozantynib [I, A]; ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib [II, B]; ○ ewerolimus [II, B]; ○ lenwatynib + ewerolimus [II, B]. <p>Druga linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej niwolumabem + ipilimumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ dowolny inh bitor kinazy tyrozynowej (TKI) [IV, C]; ○ lenwatynib + ewerolimus [IV, C]. <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej linii oraz niwolumabem w drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib [IV, A]; ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib [IV, B]; ○ ewerolimus [V, C]. <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej linii oraz kabozantynibem w drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab [II, B]; • opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ ewerolimus [V, C]; ○ aksytynib [V, C]. <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej TKI w pierwszej oraz drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab [I, A]; ○ kabozantynib [I, A]; • opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ ewerolimus [V, C]. <p>Trzecia linia leczenia dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC leczonych wcześniej nivolumabem + ipilimumabem w pierwszej linii oraz TKI w drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ inne TKI [V, C]; ○ ewerolimus [V, C]. <p>Pierwsza linia leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka nerkowokomórkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie pacjentów z brodawkowatym RCC: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunityn b [II, B]; ▪ pazopanib [V, C]. ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ewerolimus [II, C]; ▪ kabozantynib [IV, C]. • leczenie pacjentów z chromofornym RCC:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunityn b [II, C]; ▪ pazopanib [IV, C]; ▪ ewerolimus [II, C]. • leczenie pacjentów z RCC cewek zbiorczych: <ul style="list-style-type: none"> ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schematy oparte na cisplatynie [IV, C]; ▪ sunityn b [V, C]; ▪ pazopanib [V, C]. • leczenie pacjentów z sakromatoidalnym RCC: <ul style="list-style-type: none"> ○ opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + ipilimumab [IV, A]; ▪ sunityn b [II, B]; ▪ pazopanib [V, C]. <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
EAU 2020 (Europa)	<p>Pierwsza linia leczenia jasnokomórkowego metastatycznego raka nerki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z korzystnym rokowaniem w IMDC <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab / aksyty nib [1b] ○ leczenie alternatywne (dla pacjentów którzy nie mogą otrzymać inhibitorów punktów kontrolnych) <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunityn b [1b] ▪ pazopanib [1b] (jedynie dla chorób o umiarkowanym ryzyku) • z umiarkowanym lub słabym rokowaniem wg IMDC <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab / aksyty nib [1b] ▪ ipilimumab / niwolumab [1b] ○ leczenie alternatywne (dla pacjentów którzy nie mogą otrzymać inhibitorów punktów kontrolnych) <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozantynib [2a] ▪ sunityn b [1b] ▪ pazopanib [1b] (jedynie dla chorób o umiarkowanym ryzyku) <p>Dalsze linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia w poprzedniej linii <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakakolwiek terapia skierowana w czynn k wzrostu śródbłonna naczyniowego która nie została wykorzystana wcześniej w skojarzeniu z immunoterapią [4] • inhibitor kinazy tyrozynowej w poprzedniej linii <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie standardowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab [1b] ▪ kabozantynib [1b] ○ leczenie alternatywne <ul style="list-style-type: none"> ▪ aksyty nib [2b]. <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>1a – dowód z meta-analizy randomizowanych badań</i></p> <p><i>1b – dowód z co najmniej jednego badania randomizowanego</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2a – dowód z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji</p> <p>2b – dowód z co najmniej jednego innego typu badania pseudo-eksperymentalnego (ang. Quasi-experimental)</p> <p>3 – dowód z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania komparatywne, korelacji czy opisy przypadków</p> <p>4 – dowód z paneli eksperckich lub opinii eksperckich lub doświadczenia klinicznego lub szanowanych autorytetów</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + ipilimumabem są zalecane jako opcja dla osób dorosłych z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC. • Kabozantyn b jest zalecany osobom dorosłym z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC. • Tivozanib jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni. • Pazopanib jest zalecany jako opcja leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, które nie otrzymały wcześniej terapii cytokinami i mają status sprawności ECOG równy 0 lub 1. • Sunitynib jest zalecany jako opcja leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, które są odpowiednie do immunoterapii i mają status sprawności ECOG równy 0 lub 1. • Bewacyzumab, sorafenib i temsyrolimus nie są zalecane jako opcje leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki. <p>Leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenwatyn b + ewerolimus są zalecane jako opcja w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, którzy mieli wcześniej 1 terapię ukierunkowaną przeciwko VEGF, jeśli ich wynik statusu wydajności ECOG wynosi 0 lub 1. • Kabozantyn b jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych po terapii ukierunkowanej przeciwko VEGF. • Ewerolimus jest zalecany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, który rozwinął się w trakcie lub po leczeniu terapią ukierunkowaną przeciwko VEGF. • Nivolumab jest zalecany jako opcja dla wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych. • Aksytynib jest zalecany jako opcja w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej pierwszego rzutu lub cytokiną. • Sorafenib i sunitynib nie są zalecane jako opcje leczenia drugiego rzutu u osób z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki. <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>NCCN 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Pierwsza linia leczenia raka nerki o jasnokomórkowej histologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z korzystnym rokowaniem w IMDC <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab / aksytynib [2A] ▪ sunityn b [2A] ▪ pazopanib [2A] ○ leczenie alternatywne <ul style="list-style-type: none"> ▪ ipilimumab + nivolumab [2A] ▪ aksytynib + awelumab [2A] ▪ kabozantynib [2B] ○ do rozważenia <ul style="list-style-type: none"> ▪ aksytynib [2B] ▪ wysokie dawki IL-2 (u pacjentów z doskonałą wydolnością i zachowaną prawidłową funkcją organów) [2A] ▪ aktywny nadzór • z umiarkowanym lub słabym rokowaniem wg IMDC <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie preferowane <ul style="list-style-type: none"> ▪ ipilimumab + nivolumab [1] ▪ aksytynib + pembrolizumab [1] ▪ kabozantynib [2A] ○ leczenie alternatywne (dla pacjentów którzy nie mogą otrzymać inhibitorów punktów kontrolnych) <ul style="list-style-type: none"> ▪ pazopanib [2A] ▪ sunityn b [2A] ▪ aksytynib + awelumab [2A] ○ do rozważenia w pewnych okolicznościach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aksytynib [2B] ▪ wysokie dawki IL-2 (u pacjentów z doskonałą wydolnością i zachowaną prawidłową funkcją organów) [2A] ▪ temsirolimus [2A] <p>Dalsze linie leczenia raka nerki o jasnokomórkowej histologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie preferowane <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozantynib [1] ▪ niwolumab [1] ▪ ipilimumab + niwolumab [2A] ○ leczenie alternatywne <ul style="list-style-type: none"> ▪ aksytynib [1] ▪ lenwatynib + ewerolimus [1] ▪ aksytynib + pembrolizumab [2A] ▪ ewerolimus [2A] ▪ pazopanib [2A] ▪ sunityn b [2A] ▪ aksytynib + awelumab [3] ○ do rozważenia w pewnych okolicznościach <ul style="list-style-type: none"> ▪ bewacyzumab [2B] ▪ sorafenib [2B] ▪ wysokie dawki IL-2 (u pacjentów z doskonałą wydolnością i zachowaną prawidłową funkcją organów) [2B] ▪ temsirolimus [2B] <p>Terapia systemowa raka nerki o nie jasnokomórkowej histologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie preferowane <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunityn b [2A] ○ leczenie alternatywne <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozantynib [2A] ▪ ewerolimus [2A] ▪ lenwatynib + ewerolimus [2A] ○ do rozważenia w pewnych okolicznościach <ul style="list-style-type: none"> ▪ aksytynib [2A] ▪ bewacyzumab [2A] ▪ erlotynib [2A] ▪ pazopanib [2A] ▪ bewacyzumab + erlotyn b (dla wybranych pacjentów z zaawansowanym brodawkowatym RCC włączając dziedziczne mięśniaki gładkokomórkowe i rak nerkowokomórkowy) [2A] ▪ bewacyzumab + ewerolimus [2A] ▪ temsirolimus [1 dla grup ze słabym rokowaniem wg. IMDC, 2A dla pozostałych grup] <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
NCI 2020 (Stany Zjednoczone)	<p>Podstawową formą leczenia jest resekcja chirurgiczna, która nawet u pacjentów z rozlokowanymi guzami odgrywa ważną rolę w zmniejszeniu objawów związanych z guzem pierwotnym lub ektopową produkcją hormonów. Ze względu na stadium zaawansowania nowotworu, stosuje się różne strategie mające na celu polepszyć stan zdrowia pacjentów.</p> <p>RCC w I stadium (typy T1, N0,M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (radikalna, prosta, częściowa nefrektomia); • Radioterapia – jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów, którzy nie mogą być poddani zabiegowi chirurgicznemu; • Embolizacja tętnic – także jako terapia paliatywna; • Badania kliniczne. <p>RCC w II stadium (typy T2, N0, M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (radikalna, częściowa nefrektomia); • Nefrektomia przed lub po radioterapii; • Radioterapia – jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów; • Embolizacja tętnic – także jako terapia paliatywna; • Badania kliniczne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>RCC w III stadium (typy T1/T2, N1, M0; T3, N0/N1, M0; T1-T3c, N0/1,M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (radykalna nefrektomia z usunięciem okolicznych naczyń krwionośnych i limfatycznych); • Przedoperacyjna embolizacja tętnic i radykalna nefrektomia; • Radioterapia – jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów i polepszenia jakości życia; • Embolizacja guza - jako forma terapii paliatywnej; • Paliatywna nefrektomia; • Przed- lub pooperacyjna radioterapia i radykalna nefrektomia; • Badania kliniczne z udziałem interferonu-alfa. <p>RCC w stadium IV (typy T4, każde N, M0; każde T, każde N, M1) – Pacjenci w tym stadium mają bardzo małe szanse na wyleczenie. Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (radykalna nefrektomia dla pacjentów T4, M0); • Cytoredukcyjna nefrektomia (dla każdego T, M1 u pacjentów z korzystnym rokowaniem); • Ipilimumab + niwolumab; • Pembrolizumab + aksytynib; • Kabozantyn b dla pacjentów z umiarkowanym lub korzystnym rokowaniem; • Awelumab + aksytynib; • Sunitynib; • Pazopanib; • Temsirolimus; • Bewacyzumab z lub bez interferonu-alfa; • Interferon-alfa; • IL-2; • Paliatywna radioterapia. <p>Leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab (u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, pazopanibem, sorafenibem i/lub aksytynibem); • Kabozantyn b (u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, pazopanibem, sorafenibem i/lub aksytynibem); • Aksytynib; • Ewerolimus; • Sorafenib; • Radioterapia – jako forma terapii paliatywnej w celu złagodzenia objawów u pacjentów. <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p>

PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **ESMO** - European Society for Medical Oncology, **EAU** - European Association of Urology, **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence, **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network, **NCI** - National Cancer Institute

Wytyczne ESMO 2020 rekomendują terapię skojarzoną pembrolizumabu z aksytynibem w leczeniu nie leczonego wcześniej zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki [kategoria 1A], niezależnie od rokowania wg IMDC. Terapia ma istotny pozytywny wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Wytyczne EAU 2020 zalecają standardowe wykorzystanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu jasnokomórkowego metastatycznego raka nerki [kategoria 1B], niezależnie od grupy rokowniczej IMDC. Wg NCCN terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu z aksytynibem jest preferowana w leczeniu raka nerki o jasnokomórkowej histologii niezależnie od rokowania [kategoria 2A].

Wytyczne NCI 2020 zalecają stosowanie skojarzenia pembrolizumab + aksytynib w leczeniu I-linii RCC w stadium IV (typy T4, każde N, M0; każde T, każde N, M1) – pacjenci w tym stadium mają bardzo małe szanse na wyleczenie. Wytyczne NICE 2019 nie wymieniają pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem jako opcja leczenia raka nerki.

W polskich wytycznych (PTOK) terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu i aksytynibu nie jest uwzględniona (wytyczne pochodzą z 2013 roku; pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu raka nerki został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2019 roku).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

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

OPINIE OTRZYMANE OD EKSPERTÓW KLINICZNYCH				
Technologie opcjonalne				
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Sunitynib	80%	20%	„Badanie III fazy – znamienne gorsze wyniki w porównaniu do pembrolizumabu z aksytynibem”
	Pazopanib	20%	0	„Wartość pazopanibu podobna do sunitynibu”
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia				
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	-			
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu				
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Rozpoznawanie w wcześniejszym stadium zaawansowania”			
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii				
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	-			
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?				
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	-			
Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje):				
1) która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii				
2) która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii				
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	1) „Nie” 2) „Nie”			
Istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu oraz minimalna różnica odczuwalna przez chorego (różnica istotna klinicznie)				
Prof. Dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> „Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby” – 4 miesiące „Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego” – 10 miesięcy 			



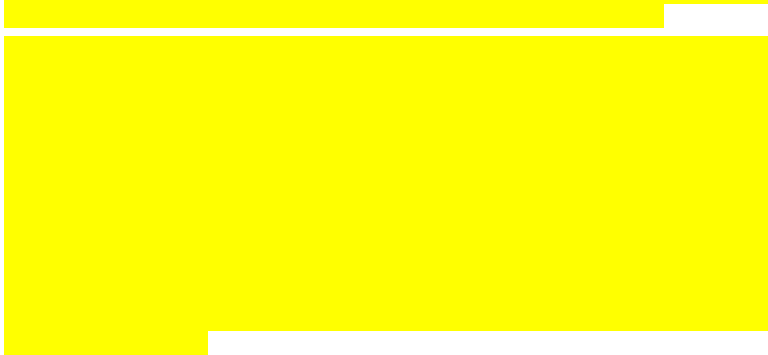

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego: sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus (w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Sunitynib</p>	 	<p>Wybór zasadny.</p>
<p>Pazopanib</p>	 	<p>Wybór zasadny.</p>

Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet uwzględnił także temsyrolimus – natomiast w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej jest on całkowicie pominięty.

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

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z aksytynibem (PEM + AXI) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniu według IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Oceny przeprowadzono w porównaniu do sunitynibu (SUN) i pazopanibu (PAZ).

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerki	-	Brak uwag.
Interwencja	pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	-	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> sunityn b w dawkowaniu zgodnym z ChPL; pazopan b w dawkowaniu zgodnym z ChPL; placebo lub brak komparatora 	-	Brak uwag. Dobór komparatorów jest prawidłowy.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność leczenia pod kątem ograniczenia: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji, <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczeniem, częściowa odpowiedź na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> stabilna postać choroby, czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie, czas do najlepszej odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji choroby, <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, jakość życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, <ul style="list-style-type: none"> zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego 	-	Brak uwag. Dobór punktów końcowych jest poprawny.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; listy do redakcji; 	Zastosowane przez wnioskodawcę podejście jest ukierunkowane na odnalezienie dowodów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe</p> <ul style="list-style-type: none"> do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych. badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pembrolizumabem, badania oceniające stosowanie pembrolizumabu i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych, <ul style="list-style-type: none"> brak publikacji pełnotekstowej Typ publikacji opracowania wtórne, protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania). 	<p>najwyższej jakości. Umieszczenie w kryteriach włączenia badań klinicznych jednoramiennych zniwelowało ryzyko pominięcia badań skuteczności praktycznej. Tym samym kryteria dot. rodzaju badań umożliwiły włączenie badań skuteczności praktycznej.</p>
Inne kryteria	publ kacja w języku polskim lub angielskim	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library (CENTRAL). Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Jako datę wyszukiwania podano 27 stycznia 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, powtarzając strategię wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.09.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny (Plimack 2020) zawierający aktualizację wyników badania KEYNOTE-426 oraz 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Elaidi 2020, Monteiro 2020, Massari 2020, Alam 2020, Mori 2020, Cao 2020) oraz przegląd systematyczny bez metaanalizy (Bazarbashi 2020). Żaden z przeglądów systematycznych nie został włączony do analizy, ponieważ nie dostarczały nowych dowodów. Aktualizacja wyników została przedstawiona w Rozdziale 4.2.1.1. niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla skojarzenia PEM + AXI zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-426) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z SUN. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skojarzenie PEM + AXI z PAZ, z tego względu wnioskodawca przeprowadził odrębny przegląd dla komparatorów, aby skonstruować łańcuch

umożliwiający przeprowadzenie porównań pośrednich. Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa PAZ i SUN, które umożliwiły przeprowadzenie porównań pośrednich.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania kliniczne:

- 1 badanie RCT porównujące schemat leczenia PEM + AXI vs. SUN:
 - KEYNOTE-426 (publikacja Rini 2019b i abstrakty konferencyjne: Rini 2016, Rini 2017, Rini 2019a, Plimack 2019)
- 2 badania RCT porównujące schemat leczenia PAZ vs. SUN:
 - PISCES (publikacja Escudier 2014)
 - COMPARZ (publikacje Motzer 2013)

Ponadto wnioskodawca włączył 2 przeglądy systematyczne (Hahn 2019 i Wang 2019a). Odnalezione przez wnioskodawcę przeglądy nie zostały opisane w niniejszej AWA ponieważ nie dostarczały nowych danych dot. skuteczności eksperymentalnej (innych niż wskazane powyżej badania RCT).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę jedynie randomizowanych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PEM + AXI vs. SUN			
KEYNOTE-426 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme	Badanie wieloośrodkowe, RCT, brak zaślepienia <u>Hipoteza:</u> superiority (domyślnie) <u>Okres obserwacji:</u> Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub decyzji o przerwaniu leczenia przez lekarza lub pacjenta. Pembrolizumab podawano przez maksymalnie 35 cykli. <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PEM (200 mg dożylnie raz na 3 tygodnie) w skojarzeniu z AXI (5 mg doustnie dwa razy dziennie) • SUN (50 mg doustnie raz dziennie przez 4 tygodnie każdego 6-tygodniowego cyklu) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • histologicznie potwierdzona diagnoza jasnokomórkowego raka nerki z lub bez cech sarkomatoidalnych, • choroba miejscowo zaawansowana/ przerzutowa (stopień IV wg klasyfikacji American Joint Commission on Cancer) lub choroba nawracająca, • chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej w leczeniu zaawansowanej postaci choroby; • status sprawności równy 70 lub więcej wg skali Karnofsky'ego (od 0 do 100); • chorzy z co najmniej jedną mierzalną zmianą według Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), • chorzy dostarczyli archiwalną próbkę tkanki lub nowy rdzeń, lub biopsja zmiany nowotworowej wcześniej nienapromieniowanej, • u kobiet w wieku rozrodczym ujemny test ciąży z moczu lub surowicy 72 h przed otrzymaniem pierwszej dawki leczenia, • kobiety w wieku rozrodczym, które zobowiązały się do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji do 120 dni po 	<u>Pierwszorządowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS). <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • bezpieczeństwo

		<p>otrzymaniu ostatniej dawki leczenia</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uczestniczenie w badaniu nad analizowanym lekiem, chory przebył poważną operację w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, radio-terapię w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, wcześniejsza terapia lekami przeciwko PD-1, PD-L1 lub PD-L2 lub przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorom lub mechanizmom immunologicznym, ciężka nadwrażliwość na aksytyn b lub sunitynib, diagnoza niedoboru odporności lub terapia sterydami lub inna forma leczenia supresyjnego w ciągu 7 dni przed randomizacją, przerzuty do centralnego układu nerwowego i/lub zapalnie aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub udokumentowana historia klinicznie ciężkiej choroby autoimmunologicznej lub zespół wymagający podania leków immunosupresyjnych, progresja innej choroby nowotworowej lub inna choroba nowotworowa wymagająca aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat, zapalenie płuc lub przebyte (niezakaźne) zapalenie płuc wymagające podania sterydów, aktywne zakażenie wymagające terapii systemowej, słabo kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 150 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mm Hg), niedokrwienie serca lub niewydolność serca klasy III lub IV według New York Heart Association w ciągu roku przed badaniem przesiewowym, zakażenie wirusem HIV, zapalenie wątroby typu B lub C. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Pembrolizumab + Aksytynib (N=432) Sunitynib (N=429)</p>	
PAZ vs. SUN			
<p>PISCES</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Faisal Mehmud</p>	<p>Badanie RCT, podwójnie zaślepiene</p> <p><u>Hipoteza:</u> noninferiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci byli przydzielani losowo do przyjmowania pazopanibu w okresie 1, a następnie sunitynibu w okresie 2 (pazopanib - sunitynib) lub odwrotnie (sunitynib - pazopanib). Wybrano 10- 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej postaci RCC; status sprawności wg. ECOG: 0-1; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferencje pacjenta dotyczące dalszego leczenia PAZ lub SUN <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena określonych powodów preferencji, HRQoL,

	<p>tygodniowy okres leczenia, aby zapewnić dwa sposoby leczenia pacjentom w podobnych warunkach zdrowotnych. Każdy okres leczenia oddzielono 2-tygodniową przerwą, co odpowiada pięciu lub więcej okresom półtrwania dla każdego leczenia, aby umożliwić skuteczne ogólnoustrojowe wydalanie leku przed rozpoczęciem kolejnego leczenia</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę • Sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę 	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe parametry hematologiczne, wątroby, nerek i krzepnięcia krwi; • nieprecyzyjny obraz histologiczny komórek • choroba niemierzalna zgodnie z kryteriami RECIST. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • historia lub dowody przerzutów do mózgu; • nieprawidłowości w układzie pokarmowym; • obecność niekontrolowanej infekcji; • zaburzenia sercowo-naczyniowe <p><u>Liczba pacjentów:</u> SUN – PAZ (n=82) PAZ – SUN (n=86)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • preferencje lekarza dotyczące dalszego leczenia PAZ lub SUN, • częstotliwość i czas modyfikacji dawki, <p>bezpieczeństwo</p>
<p>COMPARZ <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie wielośrodkowe RCT, brak zaślepienia</p> <p><u>Hipoteza:</u> noninferiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Pacjentów leczono do czasu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych lub wycofania zgody</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę. • Sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 r.ż.; • chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej postaci jasnokomórkowego RCC; • choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST. • Status wydajności Karnofsky'ego co najmniej 70 (w skali od 0 do 100, przy czym 100 wskazuje na normalne funkcjonowanie, a niższe wyniki wskazują na rosnącą niepełnosprawność); • status sprawności wg. ECOG: 0-1; • prawidłowe parametry hematologiczne, wątroby, nerek i krzepnięcia krwi; • nieprecyzyjny obraz histologiczny komórek; • prawidłowe funkcjonowanie narządów. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu; • źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; • choroby sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym <p><u>Liczba pacjentów:</u> PAZ (n=557) SUN (n=553)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, • OS, • bezpieczeństwo, • zużycie zasobów medycznych

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 23-24 AKL wnioskodawcy.

Ponadto wnioskodawca uwzględnił w analizie klinicznej 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą, szczegóły dot. badań w rozdziale 2.2 i 2.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań wnioskodawca przeprowadził przy użyciu narzędzia Cochrane-Collaboration.

Badanie KEYNOTE-426

W związku z wysokim ryzykiem związanym z zaślepieniem badaczy i pacjentów oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego dla kluczowych domen oceniono, że badanie charakteryzuje się ogólnym wysokim ryzykiem

popęlnienia błędu systematycznego. W badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie domyślnie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*) pembrolizumabu w skojarzeniu z aktyty nibem w porównaniu z sunitynibem u dorosłych chorych z nieleczonym zaawansowanym rakiem nerki.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011)

Badanie	KEYNOTE-426
Randomizacja	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane zaadresowane	Wysokie
Selektywne raportowanie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie

Badanie PISCES i COMPARZ

Oceniono, że badanie PISCES charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w badaniu COMPARZ ryzyko oceniono jako wysokie. Badania PISCES i COMPARZ miały na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu i sunitynibu. Analiza skuteczności we włączonych badaniach została przeprowadzona w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację, natomiast analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tzw. populacja bezpieczeństwa).

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów

Badanie	PISCES	COMPARZ
Randomizacja	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	wysokie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	wysokie

Heterogeniczność

W celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione wnioskodawca dokonał oceny heterogeniczności zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration.

W badaniach włączonych do analizy wnioskodawca zidentyfikował następujące różnice kliniczne oraz metodologiczne w zakresie:

- wielkości badania — liczebność populacji oraz liczba ośrodków przeprowadzających badanie,
- typ badania — badanie PISCES jest badaniem typu cross-over.

Zidentyfikowana heterogeniczność badań włączonych do opracowania nie stanowiła przeszkody do przeprowadzenia metaanaliz oraz porównań pośrednich na podstawie tych badań, jednak wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z jednym z komparatorów — porównanie bezpośrednie było możliwe jedynie z SUN (badanie KEYNOTE-426). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania skojarzenia PEM + AXI i PAZ możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością, jednak mimo tego, że w porównaniach pośrednich akumulują się błędy w łączonych porównaniach, uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym PEM + AXI porównywano by z PAZ).

Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa PEM + AXI. Zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie porównujące bezpośrednio terapię wnioskowaną z jednym z komparatorów (SUN) oraz dwa, które uwzględniono w porównaniu pośrednim. Włączone badania różniły się pod względem wielkości. W porównaniu bezpośrednim wykorzystano badanie obejmujące populację 861 pacjentów. W porównaniu pośrednim zastosowano badania o zróżnicowanej liczebności populacji: COMPARZ — 1110 pacjentów oraz PISCES — 168 pacjentów. Mimo jednego badania oraz braku możliwości przeprowadzenia metaanalizy uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędných punktów końcowych.

Dodatkowym ograniczeniem jest włączenie do analizy jednego badania (PISCES) typu cross-over, gdzie pacjenci przyjmowali losowo terapię PAZ w okresie 1, a następnie SUN w okresie 2 lub odwrotnie. Ta konstrukcja badania nie wpłynęła na wyniki, ponieważ analizie skuteczności wykorzystano jedynie wyniki z pierwszej części badania (do momentu zmiany leczenia). Z kolei w analizie bezpieczeństwa, ponieważ badane są często zdarzenia rzadko występujące, wzięto dane z całego okresu obserwacji. W pozostałych badaniach pacjenci przyjmowali jeden lek przez cały okres obserwacji.

Jako dodatkowe ograniczenia można wymienić:

- badanie uwzględnione w porównaniu bezpośrednim oraz jedno z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (COMPARZ) zostały przeprowadzone w sposób niezaślepiony,
- w jednym z badań (COMPARZ) nie podano precyzyjnie horyzontu badania,

Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej skojarzenia PEM + AXI, co wynika z daty rejestracji.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń.”

Źródło: rozdział 12 AKL wnioskodawcy

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zidentyfikowano tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio skojarzenie PEM + AXI vs SUN. Pomimo tego, iż było to badanie RCT cechowało się ono wysokim ryzykiem związanym z zaślepieniem badaczy i pacjentów oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego dla kluczowych domen.
- W związku z brakiem badań head to head porównujących bezpośrednio PEM + AXI vs PAZ wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie. Porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością, niż dowody pochodzące z porównań bezpośrednich, co stanowi główne ograniczenie analizy.
- Badanie COMPARZ, wykorzystane do wykonania porównania pośredniego cechowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego.
- Odnaleziono niespójność w analizach. W BIA wnioskodawcy uwzględniono porównanie z temsyrolimusem w populacji o rokowaniu niekorzystnym, natomiast w AKL wnioskodawca pominął temsyrolimus.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił w analizie takich ograniczeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności oparta została na porównaniu bezpośrednim terapii skojarzonej pembrolizumabu i aksytynibu z sunitynibem oraz na porównaniu pośrednim z pazopanibem, w populacji ogólnej oraz z podziałem na subpopulacje wg. skali rokowniczej IMDC.

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia PEM + AXI w porównaniu z SUN. Dla porównań pośrednich zidentyfikowano dwa badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia PEM + AXI w porównaniu z PAZ.

Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji

W tabelach poniżej zostały przedstawione wyniki z zakresu OS i PFS w podziale na komparator oraz na subpopulacje ze względu na rokowane wg IMDC (w przypadku porównania bezpośredniego z SUN).

PEM + AXI vs. SUN

Tabela 20. Wyniki w zakresie OS i PFS - porównanie bezpośrednie PEM + AXI vs. SUN

Punkt końcowy	Mediana		HR (95% CI), p
	PEM + AXI	SUN	
Populacja ogólna			
przeżycie wolne od progresji (PFS)	15,1 miesiący	11,1 miesiący	0,69 (0,57; 0,84), <0,001
przeżycie całkowite (OS)	nie osiągnięto	nie osiągnięto	0,53 (0,38; 0,74), <0,0001
Subpopulacja o korzystnym rokowaniu wg. IMDC			
przeżycie wolne od progresji (PFS)	17,7	12,7	0,81, (0,53; 1,24)
przeżycie całkowite (OS)	b.d.	b.d.	0,64, (0,24; 1,68)
Subpopulacja o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. IMDC			
przeżycie wolne od progresji (PFS)	12,6	8,2	0,67, (0,53; 0,85)
przeżycie całkowite (OS)	nie osiągnięto	nie osiągnięto	0,52, (0,37; 0,74)
Subpopulacja o pośrednim rokowaniu wg. IMDC			
przeżycie wolne od progresji (PFS)	14,5	9,5	0,7, (0,54; 0,91)
przeżycie całkowite (OS)	b.d.	b.d.	0,53, (0,35; 0,82)
Subpopulacja o niekorzystnym rokowaniu wg. IMDC			
przeżycie wolne od progresji (PFS)	4,9	2,9	0,58, (0,35; 0,94)
przeżycie całkowite (OS)	b.d.	b.d.	0,43, (0,23; 0,81)

Tabela 21. Wyniki w zakresie 12 miesięcznego OS - porównanie bezpośrednie PEM + AXI vs. SUN

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
	PEM + AXI	SUN			
Populacja ogólna					

12-miesięczne przeżycie całkowite*	388/432 (89,9%)*	336/429 (78,3%)*	2,44 (1,66; 3,59), <0,001	0,11 (0,07; 0,16), <0,001	NNT = 8,70 (6,22; 12,34)
Subpopulacja o korzystnym rokowaniu wg. IMDC					
12-miesięczne przeżycie całkowite	131/138 (95,2%)	123/131 (93,8%)	1,31 (0,46; 3,77), 0,6150	1,40 (-4,06; 6,86), 0,6151	-
Subpopulacja o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. IMDC					
12-miesięczne przeżycie całkowite	257/294 (87,3%)	212/298 (71,3%)	2,77 (1,81; 4,23), <0,0001	16,00 (9,61; 22,39), <0,0001	NNT = 6,25 (4,47; 10,41)
Subpopulacja o pośrednim rokowaniu wg. IMDC					
12-miesięczne przeżycie całkowite	218/238 (91,4%)	189/246 (76,7%)	3,23 (1,88; 5,55), <0,0001	14,70 (8,33; 21,07), <0,0001	NNT = 6,80 (4,75; 12,01)
Subpopulacja o niekorzystnym rokowaniu wg. IMDC					
12-miesięczne przeżycie całkowite	39/56 (70,3%)	24/52 (45,2%)	2,87 (1,30; 6,33), 0,0091	25,10 (7,04; 43,16), 0,0065	NNT = 3,98 (2,32; 14,21)

* estymacja z publikacji Rini 2019b

PEM + AXI vs. PAZ

Tabela 22. Wyniki w zakresie OS i PFS – porównanie pośrednie PEM + AXI vs. PAZ

Punkt końcowy	Mediana		HR (95% CI), p
	PEM + AXI	PAZ	
Populacja ogólna*			
przeżycie wolne od progresji (PFS)	15,1	8,4	0,66 (0,51; 0,84), 0,0008
przeżycie całkowite (OS)	nie osiągnięto	28,4	0,58 (0,40; 0,85), 0,0049

* wyniki z badania COMPARZ w populacji ogólnej

Odpowiedz na leczenie

W tabelach poniżej zostały przedstawione wyniki z zakresu odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD) w podziale na komparator oraz na subpopulacje ze względu na rokowanie wg IMDC (w przypadku porównania bezpośredniego z SUN).

PEM + AXI vs. SUN

Tabela 23. Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie - porównanie bezpośrednie PEM + AXI vs. SUN

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
	PEM + AXI	SUN			
Populacja ogólna					
odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	256/432 (59,3%)	153/429 (35,7%)	2,62 (1,99; 3,46), <0,0001	23,59 (17,11; 30,08), <0,0001	NNT = 4,24 (3,32; 5,84)
odpowiedź całkowita (CR)	25/432 (5,8%)	8/429 (1,9%)	3,23 (1,44; 7,25), 0,0044	3,92 (1,38; 6,47), 0,0025	NNT = 25,50 (15,46; 72,71)
odpowiedź częściowa (CR)	231/432 (53,5%)	145/429 (33,8%)	2,25 (1,71; 2,96), <0,0001	19,67 (13,18; 26,17), <0,0001	NNT = 5,08 (3,82; 7,59)
stabilna postać choroby (SD)	106/432 (24,5%)	169/429 (39,4%)	0,50 (0,37; 0,67), <0,0001	-14,86 (-21,01; -8,71), <0,0001	NNH = 6,73 (4,76; 11,49)

postępująca postać choroby (PD)	47/432 (10,9%)	73/429 (17,0%)	0,60 (0,40; 0,88), 0,0099	-6,14 (-10,75; -1,53), 0,0091	NNT = 16,30 (9,30; 65,57)
Subpopulacja o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. IMDC					
odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	164/294 (55,8%)	88/298 (29,5%)	3,02 (2,15; 4,23)	26,30 (18,62; 33,98)	NNT = 3,80 (2,94; 5,37)
odpowiedź całkowita (CR)	14/294 (4,8%)	2/298 (0,7%)	7,15 (1,66; 30,89)	4,10 (1,48; 6,72)	NNT = 24,39 (14,88; 67,59)

PEM + AXI vs. PAZ

Tabela 24. Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie - porównanie pośrednie PEM + AXI vs. PAZ

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
	PEM + AXI	PAZ		
Populacja ogólna*				
odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	256/432 (59,3%)	187/642	2,05 (1,41; 2,97), 0,0002	18,74 (10,64; 26,84), <0,0001
odpowiedź całkowita (CR)	25/432 (5,8%)	2/642	6,73 (1,03; 44,00), 0,0466	4,25 (1,60; 6,90), 0,0017
odpowiedź częściowa (CR)	231/432 (53,5%)	185/642	1,72 (1,19; 2,49), 0,0043	14,50 (6,42; 22,58), 0,0004
stabilna postać choroby (SD)	106/432 (24,5%)	248/642	0,63 (0,44; 0,92), 0,0163	-9,25 (-17,43; -1,07), 0,0267
postępująca postać choroby (PD)	47/432 (10,9%)	114/642	0,50 (0,22; 1,16), 0,1084	-8,48 (-19,33; 2,37), 0,1257

* metaanaliza wyników badań COMPARZ i PISCES w populacji ogólnej

W populacji ogólnej wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii PEM + AXI od SUN w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji [HR=0,69 (0,57; 0,84)],
- przeżycia całkowitego [HR=0,53 (0,38; 0,74)],
- 12-miesięcznego przeżycia całkowitego [OR = 2,44 (1,66; 3,59); RD = 0,11 (0,07; 0,16)],
- prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie [OR=2,62 (1,99; 3,46), RD=23,59 (17,11; 30,08)],
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie [OR=3,23 (1,44; 7,25), RD=3,92 (1,38; 6,47)],
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie [OR=2,25 (1,71; 2,96), RD=19,67 (13,18; 26,17)],
- prawdopodobieństwa postępowania choroby [OR=0,60 (0,40; 0,88), RD= -6,14 (-10,75; -1,53)].

W populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii PEM + AXI od SUN w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji [HR=0,67 (0,53; 0,85)],
- przeżycia całkowitego [HR=0,52 (0,37; 0,74)],
- 12-miesięcznego przeżycia całkowitego [OR=2,77 (1,81; 4,23), RD=16,00 (9,61; 22,39)],
- odsetku obiektywnych odpowiedzi na leczenie [OR=3,02 (2,15; 4,23), RD=26,30 (18,62; 33,98)],
- odpowiedzi całkowitej na leczenie [OR=7,15 (1,66; 30,89), RD=4,10 (1,48; 6,72)].

W porównaniach pośrednich wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność PEM + AXI od PAZ w populacji ogólnej w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji [HR=0,66 (0,51; 0,84)],
- przeżycia całkowitego [HR=-0,58 (0,40; 0,85)],
- prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie [OR=2,05 (1,41; 2,97), RD=18,74 (10,64; 26,84)],
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie [OR= 6,73 (1,03; 44,00)], RD=4,25 (1,60; 6,90)],
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie [OR= 1,72 (1,19; 2,49), RD=14,50 (6,42; 22,58)].

Istotnej statystycznie różnicy nie wykazano w zakresie:

- prawdopodobieństwa postępowania choroby [OR=0,50 (0,22; 1,16), RD= -8,48 (-19,33; 2,37)],

Aktualizacja wyników z badania KEYNOTE-426

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny (Plimack 2020) zawierający aktualizację wyników badania KEYNOTE-426. Aktualizacja wyników została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki w zakresie skuteczności - porównanie bezpośrednie PEM + AXI vs. SUN – aktualizacja wyników z badania KEYNOTE-426 (Plimack 2020)

Punkt końcowy	Mediana		HR (95% CI)		
	PEM+AXI	SUN			
OS	nie osiągnięto	35,7 (33,3; nie osiągnięto)	0,68 (0,55; 0,85)		
PFS	15,4 (12,7; 18,9)	11,1 (9,1; 12,5)	0,71 (0,60; 0,84)		
Punkt końcowy	%		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT / NNH (95% CI)
	PEM+AXI	SUN			
24-miesięczny OS	74%	66%	1,47 (1,1; 1,98), 0,01	0,08 (0,02; 0,14), 0,009	NNT = 13 (50; 8)
ORR	60%	40%	2,24 (1,7; 2,94), <0,001	0,2 (0,13; 0,26), <0,001	NNT = 6 (36; 11)
CR	9%	3%	3,18 (1,67; 6,04), <0,001	0,06 (0,03; 0,09), <0,001	NNT = 17 (36; 11)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia PEM + AXI w porównaniu z SUN. Dla porównań pośrednich zidentyfikowano dwa badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia PEM + AXI w porównaniu z PAZ.

W tabelach poniżej zostały przedstawione szczegółowe wyniki w podziale na komparatory.

PEM + AXI vs. SUN

Tabela 26. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem) - porównanie bezpośrednie PEM + AXI vs. SUN

Zdarzenie	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
	PEM + AXI	SUN			
Dowolne zdarzenie niepożądane	413/429 (96,3%)	415/425 (97,6%)	0,62 (0,28; 1,39), 0,2457	1,38 (-3,68; 0,92), 0,2408	-
Astenia	65/429 (15,2%)	63/425 (14,8%)	1,03 (0,70; 1,49), 0,8932	0,33 (-4,46; 5,12), 0,8932	-
Zmęczenie	165/429 (38,5%)	161/425 (37,9%)	1,02 (0,78; 1,35), 0,8617	0,58 (-5,94; 7,10), 0,8617	-
Zapalenie błony śluzowej	57/429 (13,3%)	93/425 (21,9%)	0,55 (0,38; 0,79), 0,0011	-8,60 (-13,67; -3,52), 0,0009	NNT = 11,63 (7,31; 28,41)

Gorączka	55/429 (12,8%)	43/425 (10,1%)	1,31 (0,86; 2,00), 0,2163	2,70 (-1,57; 6,97), 0,2147	-
Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej	115/429 (26,8%)	64/425 (15,1%)	2,07 (1,47; 2,91), <0,0001	11,75 (6,35; 17,15), <0,0001	-
Podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	112/429 (26,1%)	69/425 (16,2%)	1,82 (1,30; 2,55), 0,0005	9,87 (4,43; 15,31), 0,0004	NNH = 10,13 (6,53; 22,55)
Podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi	48/429 (11,2%)	51/425 (12,0%)	0,92 (0,61; 1,40), 0,7113	-0,81 (-5,11; 3,48), 0,7112	-
Spadek masy ciała	76/429 (17,7%)	47/425 (11,1%)	1,73 (1,17; 2,56), 0,0060	6,66 (1,97; 11,34), 0,0053	NNH = 15,02 (8,82; 50,70)
Nadciśnienie tętnicze	191/429 (44,5%)	193/425 (45,4%)	0,96 (0,74; 1,26), 0,7939	-0,89 (-7,56; 5,78), 0,7939	
Niedoczynność tarczycy	152/429 (35,4%)	134/425 (31,5%)	1,19 (0,90; 1,58) 0,2272	3,90 (-2,42; 10,23), 0,2266	-
Biegunka	233/429 (54,3%)	191/425 (44,9%)	1,46 (1,11; 1,91), 0,0062	9,37 (2,69; 16,05), 0,0059	NNH = 10,67 (6,23; 37,12)
Nudności	119/429 (27,7%)	134/425 (31,5%)	0,83 (0,62; 1,12), 0,2254	-3,79 (-9,91; 2,33), 0,2248	-
Zaparcia	89/429 (20,7%)	62/425 (14,6%)	1,53 (1,07; 2,19), 0,0189	6,16 (1,06; 11,26), 0,0179	NNH = 16,24 (8,88; 94,34)
Wymioty	65/429 (15,2%)	79/425 (18,6%)	0,78 (0,55; 1,12), 0,1805	-3,44 (-8,46; 1,58), 0,1796	-
Ból brzucha	49/429 (11,4%)	29/425 (6,8%)	1,76 (1,09; 2,85), 0,0210	4,60 (0,75; 8,45), 0,0192	NNH = 21,75 (11,84; 133,26)
Zmniejszony apetyt	127/429 (29,6%)	125/425 (29,4%)	1,01 (0,75; 1,35), 0,9510	0,19 (-5,93; 6,31), 0,9510	-
Zapalenie jamy ustnej	67/429 (15,6%)	89/425 (20,9%)	0,70 (0,49; 0,99), 0,0447	-5,32 (-10,50; - 0,15), 0,0437	NNT = 18,78 (9,53; 667,25)
Ból pleców	57/429 (13,3%)	43/425 (10,1%)	1,36 (0,89; 2,07), 0,1510	3,17 (-1,14; 7,47), 0,1491	-
Ból kończyn	51/429 (11,9%)	42/425 (9,9%)	1,23 (0,80; 1,90), 0,3474	2,01 (-2,17; 6,18), 0,3464	-
Ból stawów	78/429 (18,2%)	26/425 (6,1%)	3,41 (2,14; 5,44), <0,0001	12,06 (7,76; 16,37), <0,0001	NNH = 8,29 (6,11; 12,88)
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	120/429 (28,0%)	170/425 (40,0%)	0,58 (0,44; 0,78), 0,0002	-12,03 (-18,33; - 5,72), 0,0002	NNT = 8,31 (5,46; 17,47)
Wysypka	61/429 (14,2%)	47/425 (11,1%)	1,33 (0,89; 2,00), 0,1657	3,16 (-1,29; 7,61), 0,1641	-
Ból głowy	68/429 (15,9%)	69/425 (16,2%)	0,97 (0,67; 1,40), 0,8783	-0,38 (-5,31; 4,54), 0,8783	-
Zaburzenia smaku	47/429 (11,0%)	131/425 (30,8%)	0,28 (0,19; 0,40), <0,0001	-19,87 (-25,16; - 14,58), <0,0001	NNT = 5,03 (3,97; 6,86)
Białkomocz	75/429 (17,5%)	47/425 (11,1%)	1,70 (1,15; 2,52), 0,0078	6,42 (1,75; 11,09), 0,0070	NNH = 15,57 (9,01; 57,02)
Kaszel	91/429 (21,2%)	58/425 (13,6%)	1,70 (1,19; 2,44), 0,0038	7,57 (2,50; 12,63), 0,0034	NNH = 13,22 (7,92; 39,94)
Duszność	69/429 (16,1%)	46/425 (10,8%)	1,58 (1,06; 2,36), 0,0252	5,26 (0,70; 9,82), 0,0238	NNH = 19,01 (10,18; 143,16)
Dysfonia	109/429 (25,4%)	14/425 (3,3%)	10,00 (5,63; 17,78), <0,0001	22,11 (17,66; 26,57), <0,0001	NNH = 4,52 (3,76; 5,66)
Świąd	65/429 (15,2%)	25/425 (5,9%)	2,86 (1,76; 4,63), <0,0001	9,27 (5,21; 13,33), <0,0001	NNH = 10,79 (7,50; 19,21)
Nadczynność tarczycy	55/429 (12,8%)	16/425 (3,8%)	3,76 (2,12; 6,67), <0,0001	9,06 (5,41; 12,70), <0,0001	NNH = 11,04 (7,87; 18,48)

PEM + AXI vs. PAZ

Tabela 27. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem) - porównanie pośrednie PEM + AXI vs. PAZ

Zdarzenie	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
	PEM + AXI	PAZ		
PEM + AXI vs. PAZ (wyniki badania COMPARZ)				
Gorączka	55/429 (12,8%)	48/554 (8,7%)	2,62 (1,49; 4,61), 0,0008	10,09 (4,33; 15,85), 0,0006
Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej	115/429 (26,8%)	326/554 (58,8%)	1,08 (0,71; 1,64), 0,7239	-4,39 (-12,33; 3,55), 0,2787
Podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	112/429 (26,1%)	333/554 (60,1%)	1,73 (1,15; 2,62), 0,0091	8,70 (0,75; 16,65), 0,0319
Podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi	48/429 (11,2%)	177/554 (31,9%)	1,64 (1,01; 2,66), 0,0439	12,86 (5,72; 20,00), 0,0004
Spadek masy ciała	76/429 (17,7%)	84/554 (15,2%)	0,62 (0,35; 1,10), 0,1034	-2,48 (-8,38; 3,42), 0,4102
Niedoczynność tarczycy	152/429 (35,4%)	67/554 (12,1%)	2,77 (1,80; 4,24), <0,0001	16,08 (8,32; 23,84), <0,0001
Ból pleców	57/429 (13,3%)	88/554 (15,9%)	1,40 (0,83; 2,38), 0,2098	3,53 (-2,58; 9,64), 0,2574
Ból kończyn	51/429 (11,9%)	67/554 (12,1%)	1,78 (1,03; 3,09), 0,0398	6,52 (0,65; 12,39), 0,0296
Ból stawów	78/429 (18,2%)	77/554 (13,9%)	2,80 (1,56; 5,02), 0,0006	9,84 (4,00; 15,68), 0,0010
Białkomocz	75/429 (17,5%)	98/554 (17,7%)	1,25 (0,75; 2,08), 0,3910	2,42 (-3,92; 8,76), 0,4542
Kaszel	91/429 (21,2%)	85/554 (15,3%)	2,07 (1,28; 3,35), 0,0028	10,29 (3,58; 17,00), 0,0027
Duszność	69/429 (16,1%)	76/554 (13,7%)	2,05 (1,22; 3,45), 0,0068	8,69 (2,45; 14,93), 0,0064
PEM + AXI vs. PAZ (meta-analiza wyników badań COMPARZ i PISCES)				
Dowolne zdarzenie niepożądane	413/429 (96,3%)	700/707	0,87 (0,08; 9,90), 0,9129	-0,57 (-4,54; 3,40), 0,7786
Astenia	65/429 (15,2%)	73/707	1,37 (0,83; 2,26), 0,2137	3,26 (-2,58; 9,10), 0,2739
Zmęczenie	165/429 (38,5%)	346/707	1,36 (0,96; 1,92), 0,0815	7,28 (-0,97; 15,53), 0,0838
Zapalenie błony śluzowej	57/429 (13,3%)	85/707	1,17 (0,57; 2,41), 0,6700	2,57 (-7,29; 12,43), 0,6093
Nadciśnienie tętnicze	191/429 (44,5%)	292/707	0,81 (0,58; 1,15), 0,2400	-4,76 (-13,12; 3,60), 0,2644
Biegunka	233/429 (54,3%)	412/707	1,11 (0,79; 1,58), 0,5407	3,02 (-5,38; 11,42), 0,4811
Nudności	119/429 (27,7%)	297/707	0,84 (0,58; 1,21), 0,3447	-3,61 (-11,60; 4,38), 0,3756
Zaparcia	89/429 (20,7%)	105/707	2,47 (1,57; 3,88), 0,0001	13,11 (6,62; 19,60), 0,0001
Wymioty	65/429 (15,2%)	177/707	0,75 (0,49; 1,15), 0,1911	-4,10 (-10,83; 2,63), 0,2326
Ból brzucha	49/429 (11,4%)	165/707	1,61 (0,94; 2,78), 0,0844	3,19 (-2,61; 8,99), 0,2812
Zmniejszony apetyt	127/429 (29,6%)	238/707	0,98 (0,68; 1,42), 0,9175	-0,49 (-8,31; 7,33), 0,9023
Zapalenie jamy ustnej	67/429 (15,6%)	84/707	1,75 (1,11; 2,77), 0,0167	7,62 (1,09; 14,15), 0,0221
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	120/429 (28,0%)	188/707	1,32 (0,92; 1,90), 0,1376	3,60 (-9,29; 16,49), 0,5840
Wysypka	61/429 (14,2%)	110/707	1,85 (1,13; 3,03), 0,0148	7,97 (2,00; 13,94), 0,0089

Ból głowy	68/429 (15,9%)	148/707	0,89 (0,57; 1,40), 0,6133	-1,81 (-8,27; 4,65), 0,5831
Zaburzenia smaku	47/429 (11,0%)	168/707	0,47 (0,30; 0,73), 0,0007	-9,47 (-16,55; - 2,39), 0,0087

Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących SUN dla:

- biegunki [OR=1,46 (1,11; 1,91), RD= 9,37 (2,69; 16,05)],
- podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej [OR=2,07 (1,47; 2,91), RD= 11,75 (6,35; 17,15)],
- podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej [OR=1,82 (1,30; 2,55), RD=9,87 (4,43; 15,31)],
- kaszlu [OR=1,70 (1,19; 2,44), RD=7,57 (2,50; 12,63)],
- zaparcia [OR=1,53 (1,07; 2,19), RD= 6,16 (1,06; 11,26)],
- bólu stawów [OR=3,41 (2,14; 5,44), RD=12,06 (7,76; 16,37)],
- spadku masy ciała [OR=1,73 (1,17; 2,56), RD=6,66 (1,97; 11,34)],
- białkomoczu [OR=1,70 (1,15; 2,52), RD= 6,42 (1,75; 11,09)],
- duszności [OR=1,58 (1,06; 2,36), RD=5,26 (0,70; 9,82)],
- bólu brzucha [OR=1,76 (1,09; 2,85), RD= 4,60 (0,75; 8,45)]
- dysfonii [OR=10,00 (5,63; 17,78), RD= 22,11 (17,66; 26,57)],
- świądu [OR=2,86 (1,76; 4,63), RD= 9,27 (5,21; 13,33)],
- nadczynności tarczycy [OR=3,76 (2,12; 6,67), RD=9,06 (5,41; 12,70)].

Wykazano istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących SUN dla:

- zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej [OR=0,58 (0,44; 0,78), RD=-12,03 (-18,33; -5,72)],
- zapalenia jamy ustnej [OR=0,70 (0,49; 0,99), RD= -5,32(-10,50; -0,15)],
- zapalenia błony śluzowej [OR=0,55, (0,38; 0,79), RD= -8,60(-13,67; -3,52)],
- zaburzeń smaku [OR= 0,28(0,19; 0,40), RD= -19,87(-25,16; -14,58)].

Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących PAZ dla:

- niedoczynności tarczycy [OR=2,77 (1,80; 4,24), RD=16,08 (8,32; 23,84)],
- podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej [OR=1,73 (1,15; 2,62), RD=8,70 (0,75; 16,65)],
- kaszlu [OR=2,07 (1,28; 3,35), RD=10,29 (3,58; 17,00)],
- zaparcia [OR=2,47 (1,57; 3,88), RD=13,11 (6,62; 19,60)],
- bólu stawów [OR=2,80 (1,56; 5,02), RD=9,84 (4,00; 15,68)],
- duszności [OR=2,05 (1,22; 3,45), RD=8,69 (2,45; 14,93)],
- zapalenia jamy ustnej [OR=1,75 (1,11; 2,77), RD=7,62 (1,09; 14,15)],
- gorączki [OR=2,62 (1,49; 4,61), RD=10,09 (4,33; 15,85)],
- bólu kończyn [OR= 1,78 (1,03; 3,09), RD=10,09 (4,33; 15,85)],
- podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi [OR=1,64 (1,01; 2,66), RD= -0,81 (-5,11; 3,48)].

Wykazano istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących PAZ dla:

- zaburzeń smaku [OR= 0,47 (0,30; 0,73), RD= -9,47 (-16,55; -2,39)].

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 429 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie i aktywny w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: biegunka (54%), nadciśnienie (45%), zmęczenie (38%), niedoczynność tarczycy (35%), zmniejszenie łaknienia (30%), erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (28%), nudności (28%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (27%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (26%), dysfonia (25%), kaszel (21%) i zaparcia (21%). Działania niepożądane stopni 3-5 występowały z częstością wynoszącą 76% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 71% w grupie stosującej sunitynib w monoterapii.

Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

W komunikacie na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [URPL] z dnia 18 czerwca 2018 r. dotyczącym bezpieczeństwa w stosowaniu preparatu Keytruda (pembrolizumab) zawarto następujące informacje:

Zgodnie ze wstępnymi danymi z trwającego badania klinicznego (Keytruda-361) stosowanie Keytruda w monoterapii prowadzi do zmniejszenia wskaźników przeżycia w porównaniu ze standardową chemioterapią w I linii leczenia u pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u pacjentów u których wykazano niską ekspresję PD-L1 w tkance nowotworowej.

[Źródło: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Keytruda_DHPC_0030.2018.pdf]

Aktualnie na stronie URLP znajdują się także dwa komunikaty „Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń”, których treść została zawarta w ChPL Keytruda.

[Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_pl.pdf, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_pl.pdf]

EMA

Na stronie EMA nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu pembrolizumab (Keytruda).

FDA

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu pembrolizumab (Keytruda).

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu pembrolizumab (Keytruda).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z aksytynibem (PEM + AXI) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniu według IMDC.

Analiza skuteczności oparta została na porównaniu bezpośrednim terapii skojarzonej pembrolizumabu i aksytynibu z sunitynibem (1 badanie) oraz na porównaniu pośrednim z pazopanibem (2 badania).

Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

W analizie wnioskodawcy dla PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. 12 miesięczne przeżycie całkowite było wyższe u chorych leczonych PEM+AXI (87,3%) względem leczonych SUN (71,3%) w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz zbliżone w populacji ogólnej. Wykazano również, że terapia PEM+AXI jest istotnie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby. W populacji o pośrednim niekorzystnym rokowaniu terapia PEM+AXI jest statystycznie bardziej skuteczna od SUN również w zakresie: odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi całkowitej na leczenie. Stabilną postać choroby obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie SUN niż w grupie PEM+AXI.

W odnalezionym przez analityków Agencji abstrakcie konferencyjnym (Plimack 2020) raportowano 24 miesięczne przeżycie całkowite, które było istotnie wyższe w grupie PEM+AXI (74%) niż w grupie SUN (66%) dla populacji ogólnej.

W porównaniu pośrednim PEM+AXI względem PAZ wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Wykazano również istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie. Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania stabilnej postaci choroby wśród pacjentów stosujących terapię PAZ w niż u pacjentów stosujących PEM+AXI.

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących PEM + AXI niż w grupie stosujących SUM dla: dla biegunki, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej, podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, kaszlu, zaparcia, bólu stawów, spadku masy ciała, białkomoczu, duszności i bólu brzucha. Dla zapalenia jamy ustnej, zapalenia błony śluzowej i zaburzeń smaku wykazano istotnie statystycznie niższą częstość występowania w grupie PEM+AXI.

Porównanie pośrednie wyników dotyczących bezpieczeństwa wykazało istotnie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie PEM+AXI niż w grupie PAZ dla: niedoczynności tarczycy, podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, kaszlu, zaparcia, bólu stawów, duszności, zapalenia jamy ustnej, wysypki, gorączki, bólu kończyn i podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi. U pacjentów stosujących PEM+AXI stwierdzono istotnie statystycznie niższą częstość występowania zaburzeń smaku niż u pacjentów stosujących PAZ.

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

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda (substancja czynna pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aksytynibem finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

Porównywane interwencje

Oceny dokonano w porównaniu do sunitynibu i pazopanibu. Oba komparatory są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo przeprowadzono porównanie z komparatorem rynkowym (tj. sunitynibem/pazopanibem, reprezentującym rynek leków jako całość), przy założeniu, że

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta. W analizie podstawowej przyjęto 39-letni (dla którego 61-letni pacjent, tj. pacjent w wieku równym średniej w analizowanej populacji w badaniu KEYNOTE-426 dożyje 100 lat) horyzont czasowy, który należy interpretować jako horyzont dożywotni.

Dyskontowanie

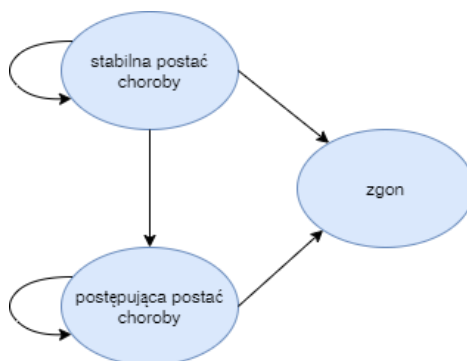
Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. Model obejmuje zarówno leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub leczeniem którymś z komparatorów (sunitynibem lub pazopanibem), jak i ewentualne dalsze leczenie innymi lekami w dalszych liniach.

Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*) powszechnie stosowanej w analizach opłacalności kosztowej w ramach oceny terapii onkologicznych. Na rysunku poniżej przedstawiono uproszczony schemat modelu ilustrujący uwzględnione stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi. Model składa się z trzech, wzajemnie wykluczających się, stanów zdrowia: (I) stabilna choroba bez progresji; (II) postępująca postać choroby; (III) zgon. W modelu zakłada się, że pacjenci przechodzą między tymi trzema stanami zdrowia, przy czym „zgon” jest stanem pochłaniającym. W przypadku podejścia PSM przemieszczanie się między stanami zdrowia nie jest jawnie modelowane, natomiast modelowany jest rozkład pacjentów we wszystkich stanach zdrowia w każdym cyklu, określony przez krzywe przeżycia (krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) i krzywe przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) zaczerpnięte z badania KEYNOTE-426 dla terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem i terapii sunitynibem oraz wyników metaanalizy sieciowej dla pozostałych uwzględnionych schematów terapeutycznych).

Udział pacjentów żyjących w stanie „postępująca postać choroby” w każdym cyklu oszacowano jako różnicę między krzywą OS i krzywą PFS.



Rysunek 1. Schemat modelu

Model wykorzystuje tygodniowe cykle z uwzględnieniem korekty połowy cyklu. W drodze wyjątku korekta połowy cyklu nie została zastosowana do składników kosztów poniesionych na początku cyklu, w tym kosztów podania leków i kosztów diagnostyki i monitorowania (koszty powtarzające się od tygodnia 0) oraz kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (jednorazowy koszt w tygodniu 0).

PRZY pomocy modelu obliczono oczekiwane koszty i skuteczność kliniczną w tym lata życia (LY) i lata życia skorygowane o jakość (QALY) dla każdej uwzględnionej w niniejszej analizie terapii stosowanej w pierwszej linii leczenia RCC, a także inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) oraz ICUR dla wnioskowanej terapii w porównaniu z sunitynibem oraz pazopanibem.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Populacja uwzględniona w analizie ekonomicznej obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową. Poza analizą w populacji ogólnej, przeprowadzono również analizę w subpopulacjach pacjentów względem kategorii rokowniczej wg skali IMDC (tj. dla pacjentów z korzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC). Wiek, rozkład płci oraz masa ciała populacji wejściowej oparto na charakterystyce pacjentów z Unii Europejskiej z populacji pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-426.

Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego KEYNOTE-426. W oszacowaniu czasu spędzonego przez pacjentów w poszczególnych stanach modelu wykorzystano obszar pod krzywymi (ang. area under the curves) PFS i OS. Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano dane dotyczące śmiertelności dla polskiej populacji w podziale na wiek i płeć (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS)). Krzywe PFS i OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu uzyskano przez dopasowanie różnych modeli parametrycznych (wykorzystano rozkład Weibulla, wykładniczy, Gomperta, log-logistyczny, lognormalny i ogólny rozkład gamma) do danych pacjentów otrzymanych w badaniu KEYNOTE-426. Dopasowane krzywe parametryczne wykorzystano do ekstrapolacji wyników PFS i OS poza okres badania. Uwzględniając dostępność danych oraz różne mechanizmy działania analizowanych terapii leczenia (pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu) dopasowanie modeli parametrycznych przeprowadzone zostało osobno dla tych terapii przez autorów oryginalnego modelu (szczegółowy opis w AE wnioskodawcy rozdział 2.3.2.1).

Efektywność pazopanibu określono w oparciu o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej porównanie pośrednie względem pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem przez wspólną grupę referencyjną (sunitynib). W niniejszej analizie współczynniki HR dla OS i PFS odniesiono do oszacowanych krzywych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem.

Częstość występowania oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem oraz monoterapii sunitynibem zaczerpnięto z badania KEYNOTE-426. W przypadku drugiego

z uwzględnionych komparatorów — pazopanibu — częstość występowania zdarzeń niepożądanych uzyskano z badania COMPARZ, zidentyfikowanego w ramach systematycznego przeglądu literatury analizy klinicznej. Rodzaj zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu został oparty na częstości oraz ciężkości raportowanych zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednym z uwzględnionych schematów terapeutycznych pierwszej linii leczenia RCC, gdyż przyjęto, że to tego typu działania istotnie wpływają na koszty oraz jakość życia.

Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia

Rodzaj zdarzenia	Częstość zdarzeń niepożądanych			Częstość działań niepożądanych	
	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN
zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	13,3%	3,1%	17,3%	12,1%	2,6%
zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	7,0%	2,4%	12,5%	6,8%	1,6%
zmniejszony apetyt	2,8%	0,7%	1,4%	2,1%	0,5%
biegunka	9,1%	4,7%	8,8%	7,2%	4,5%
zmęczenie	2,8%	6,6%	10,6%	2,3%	4,9%
hiperglikemia	2,3%	0,5%	5,1%	1,4%	0,0%
nadciśnienie tętnicze	22,1%	19,3%	14,8%	21,2%	18,4%
hiponatremia	2,3%	2,6%	7,4%	1,2%	1,9%
zwiększenie poziomu lipazy	0,5%	0,5%	0,0%	0,5%	0,5%
limfocytopenia	0,2%	0,5%	5,2%	0,2%	0,2%
neutropenia	0,2%	6,6%	4,5%	0,2%	6,6%
zmniejszenie liczby neutrofilii	0,2%	6,8%	0,0%	0,2%	6,8%
zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	5,1%	3,8%	5,8%	5,1%	3,5%
zmniejszona liczba płytek krwi	0,2%	7,3%	0,0%	0,2%	7,3%
białkomocz	2,8%	1,4%	4,2%	2,6%	1,4%
zapalenie jamy ustnej	0,7%	2,1%	0,7%	0,7%	2,1%
trombocytopenia	0,0%	5,9%	3,6%	0,0%	5,2%

AXI — aksytynib; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; SUN — sunitynib

Użyteczności

Oszacowania użyteczności rozważanych stanów zdrowia wykonano w oparciu o dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wg kwestionariusza EQ-5D-3L zbieranego w badaniu KEYNOTE-426, a także źródła literaturowe. Użyteczności w modelu zostały uwzględnione na dwa sposoby: według stanów zdrowia oraz w zależności od czasu do zgonu.

Użyteczności w zależności od czasu do zgonu

Użyteczności w każdym cyklu modelu są powiązane z różnymi kategoriami czasu do zgonu (tj. <30, 30-89, 90-179, 180-359, ≥ 360 dni do zgonu). Odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach czasu do zgonu był uzależniony od modelowanego OS dla poszczególnych terapii leczenia RCC. Niniejsze podejście do definiowania stanów zdrowia na podstawie czasu do zgonu odzwierciedla spadek jakości życia chorych na raka w okresie przed zgonem. Niniejsze modelowanie obejmuje wskaźniki czasu do zgonu oraz obecność lub brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia, jak również efekty losowe na poziomie pacjenta uwzględniające korelację między powtarzającymi pomiarami tego samego pacjenta.

Tabela 29. Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu

Czas do zgonu, dni	Użyteczności	
	Wartość	Błąd standardowy
0-29		
30-89		
90-179		
180-359		
≥ 360		

Użyteczności według stanów zdrowia

W niniejszym podejściu użyteczności były powiązane ze statusem progresji choroby pacjenta (tj. choroba wolna od progresji vs. postępująca postać choroby). Stan bez progresji choroby był dodatkowo różnicowany w zależności od uzyskania całkowitej (CR, ang. *complete response*) lub częściowej odpowiedzi (PR, ang. *partial response*) w celu uwzględnienia różnic w profilu odpowiedzi leczenia, które mogą nie zostać w pełni ujęte przez sam PFS. Wartości użyteczności dla stanu wolnego od progresji testowano zarówno z rozwarstwieniem, jak i bez, na podstawie najlepszej ogólnej odpowiedzi.

Tabela 30. Wartości użyteczności według stanów zdrowia

Stan	Użyteczności		Źródło danych
	Wartość	Błąd standardowy	
bez progresji choroby, PR/CR			
bez progresji choroby, SD			
postępująca postać choroby			

* z różnicowaniem najlepszej ogólnej odpowiedzi† bez różnicowania według najlepszej ogólnej odpowiedzi, b.d. — brak danych; CR — odpowiedź całkowita; PR — odpowiedź częściowa; SD — stabilna postać choroby.

Dodatkowo oszacowano wartości użyteczności powiązanych zarówno ze stanem zdrowia (tj. choroba wolna od progresji vs. postępująca postać choroby), jak i rodzajem leczenia pierwszej linii RCC (tj. pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs. sunitynib). W tym podejściu, wartości użyteczności oszacowano za pomocą analizy regresji z powtarzanymi pomiarami danych EQ-5D-3L na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-426, jednocześnie różnicując je według leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub sunitynibem. W przypadku terapii pazopanibem założono, że wartości użyteczności stanu bez progresji choroby oraz progresji choroby są równe tym oszacowanym dla sunitynibu.

Tabela 31. Wartości użyteczności według stanów zdrowia w zależności od terapii

Stan	Pembrolizumab + aksytynib		Sunitynib	
	Użyteczności	Błąd standardowy	Użyteczności	Błąd standardowy
bez progresji choroby				
postępująca postać choroby				

Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Wpływ działań niepożądanych na jakość życia związaną ze zdrowiem uwzględniono w modelu przez przypisanie dekrementu użyteczności dla każdego zdarzenia, korygowanego następnie o czas trwania zdarzenia i odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia. Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3+ został oszacowany na podstawie analizy regresji danych EQ-5D-3L z badania KEYNOTE-426. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniano jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu. Dekrement użyteczności oszacowano dla każdego zestawu użyteczności w oparciu o te same modele co dany zestaw użyteczności.

Tabela 32. Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Sposób analizy użyteczności	Dekrement użyteczności	
	Wartość	Błąd standardowy
czas do zgonu		
według stanów zdrowia		

Sposób analizy użyteczności	Dekrement użyteczności	
	Wartość	Błąd standardowy
według stanów zdrowia w zależności od terapii		

Koszty

Uwzględniono:

- koszty podania leków w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi

Założono, że po objęciu refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w ramach programu lekowego koszty diagnostyki i monitorowania będą takie same jak obowiązujące dla istniejącego programu lekowego leczenia RCC.

Koszty substancji

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego oraz technologii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (sunitynib, pazopanib) uwzględniono również koszty leków stosowanych w kolejnych liniach po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii RCC. W kolejnych liniach terapii stosowane są następujące substancje czynne:

- aksytynib,
- kabozantynib,
- ewerolimus,
- niwolumab.

Wszystkie wymienione substancje finansowane są w ramach programu lekowego (B.10).

Koszty pojedynczych opakowań uwzględnionych leków dla wersji bez RSS ustalono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. Uwzględniono także ceny efektywne, obliczone na podstawie raportów NFZ o wartości refundacji w 2019 r. [dane NFZ 2019]. Ceny te obliczono jako iloraz sprawozdawanej wartości refundacji i liczby opakowań. W przypadku gdy sprzedaż opakowań danej prezentacji leku w okresie raportowania NFZ była zerowa jako cenę efektywną podawano cenę z obwieszczenia MZ.

W tabeli poniżej zestawiono uśredniony koszt dawki (ważony ilością sprzedanych opakowań w 2019 r według danych NFZ) leków uwzględnionych w niniejszej analizie dla dwóch wersji cenowych: nieuwzględniającej oraz uwzględniającej mechanizm podziału ryzyka.

Tabela 33. Uśredniony koszt dawki leków uwzględnionych w niniejszej analizie

Na podstawie danych z badania ankietowego, przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, wnioskodawca określił strukturę leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu. Udziały te oszacowano jako średnią z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych.

Tabela 34. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu — dane ankietowe wnioskodawcy

Rodzaj terapii II rzutu	Terapia I rzutu		
	Pembrolizumab + aksytynib	sunitynib	pazopanib
aksytyn b	■	■	■
kabozantynib	■	■	■
ewerolimus	■	■	■
niwolumab	■	■	■
pazopanib	■	■	■

Pozostałe koszty

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni rozważanymi w analizie terapiami w ramach leczenia zaawansowanego raka nerki (w tym pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem) otrzymują leki w ramach porady ambulatoryjnej i stosują je w warunkach domowych. Raz na miesiąc następuje wydanie leków, które zostaje rozliczone w ramach procedury „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Ponadto w przypadku terapii podawanych we wlewie dożylnym, przyjęto, że podanie leków (pembrolizumab w leczeniu skojarzonym oraz niwolumab) odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego”. Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Koszty badań diagnostycznych wykonywanych w ramach porównywanych terapii pominięto w niniejszej analizie jako nieróżnicujące te terapie.

Podsumowanie kosztów znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 35. Podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Jednostkowy koszt podania leków, PLN	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zarządzenie Prezesa NFZ
	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 zarządzenie Prezesa NFZ
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	biegunka	3 141,43 Ługowska 2012
	neutropenia	1 941,20 Ługowska 2012
	hiperglikemia	65,00 DSOZ
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	65,00 DSOZ
	zapalenie jamy ustnej	65,00 DSOZ
	nadciśnienie tętnicze	776,08 Paczkowska 2014
	zwiększony poziom lipazy	33,00 DSOZ

Podsumowanie parametrów modelu

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu farmakoekonomicznego. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 36. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Parametry populacyjne		
Wiek, lata (SD)	61,5 (10,4)	KEYNOTE-426
Odsetek kobiet, %	26,5%	KEYNOTE-426
Masa ciała, kg (SD)	81,7 (17,8)	KEYNOTE-426
Efektywność interwencji		
Krzywe PFS	PEM+AXI	krzywa KM ekstrapolowana funkcją wykładniczą ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	SUN	krzywa KM ekstrapolowana funkcją wykładniczą ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	PAZ	populacja ogólna: HR=1,52 (95% CI: 1,19; 1,94) populacja rokowania korzystnego: HR=1,58 (95% CI: 0,94; 2,67) populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego: HR=1,85 (95% CI: 1,19; 1,94)	na podstawie porównania pośredniego za autorami modelu oryginalnego
Krzywe OS	PEM+AXI	krzywa KM ekstrapolowana funkcją loglogistyczną	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	SUN	krzywa KM ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	PAZ	populacja ogólna: HR=1,73 (95% CI: 1,21; 2,50) populacja rokowania korzystnego: HR=1,38 (95% CI: 0,49; 3,77) populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego: HR=1,57 (95% CI: 1,21; 2,50)	na podstawie porównania pośredniego za autorami modelu oryginalnego
Bezpieczeństwo interwencji, występowanie zdarzeń niepożądanych/występowanie działań niepożądanych			
PEM+AXI	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	13,3%/12,1%	KEYNOTE-426
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	7,0%/6,8%	KEYNOTE-426
	zmniejszony apetyt	2,8%/2,1%	KEYNOTE-426
	biegunka	9,1%/7,2%	KEYNOTE-426
	zmęczenie	2,8%/2,3%	KEYNOTE-426
	hiperglikemia	2,3%/1,4%	KEYNOTE-426
	nadciśnienie tętnicze	22,1%/21,2%	KEYNOTE-426
	hiponatremia	2,3%/1,2%	KEYNOTE-426
	zwiększenie poziomu lipazy	0,5%/0,5%	KEYNOTE-426
	limfocytopenia	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	neutropenia	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	zmniejszenie liczby neutrofilii	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	5,1%/5,1%	KEYNOTE-426
	zmniejszona liczba płytek krwi	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	białkomocz	2,8%/2,6%	KEYNOTE-426
	zapalenie jamy ustnej	0,7%/0,7%	KEYNOTE-426
trombocytopenia	0,0%/0,0%	KEYNOTE-426	
SUN	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	3,1%/2,6%	KEYNOTE-426
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	2,4%/1,6%	KEYNOTE-426
	zmniejszony apetyt	0,7%/0,5%	KEYNOTE-426
	biegunka	4,7%/4,5%	KEYNOTE-426
	zmęczenie	6,6%/4,9%	KEYNOTE-426
	hiperglikemia	0,5%/0,0%	KEYNOTE-426
	nadciśnienie tętnicze	19,3%/18,4%	KEYNOTE-426
	hiponatremia	2,6%/1,9%	KEYNOTE-426
	zwiększenie poziomu lipazy	0,5%/0,5%	KEYNOTE-426
	limfocytopenia	0,5%/0,2%	KEYNOTE-426
	neutropenia	6,6%/6,6%	KEYNOTE-426
	zmniejszenie liczby neutrofilii	6,8%/6,8%	KEYNOTE-426
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	3,8%/3,5%	KEYNOTE-426
	zmniejszona liczba płytek krwi	7,3%/7,3%	KEYNOTE-426
białkomocz	1,4%/1,4%	KEYNOTE-426	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
zapalenie jamy ustnej	2,1%/2,1%	KEYNOTE-426
trombocytopenia	5,9%/5,2%	KEYNOTE-426
PAZ	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	17,3% COMPARZ
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	12,5% COMPARZ
	zmniejszony apetyt	1,4% COMPARZ
	biegunka	8,8% COMPARZ
	zmęczenie	10,6% COMPARZ
	hiperglikemia	5,1% COMPARZ
	nadciśnienie tętnicze	14,8% COMPARZ
	hiponatremia	7,4% COMPARZ
	zwiększenie poziomu lipazy	0,0% COMPARZ
	limfocytopenia	5,2% COMPARZ
	neutropenia	4,5% COMPARZ
	zmniejszenie liczby neutrofilii	0,0% COMPARZ
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	5,8% COMPARZ
	zmniejszona liczba płytek krwi	0,0% COMPARZ
	białkomocz	4,2% COMPARZ
	zapalenie jamy ustnej	0,7% COMPARZ
	trombocytopenia	3,6% COMPARZ
Parametry dotyczące zużycia zasobów		
Dawka leku, mg	pembrolizumab	100 ChPL Keytruda
	aksytynib	5 ChPL Inlyta
	kabozantynib	50 ChPL Cabometyx
	ewerolimus	60 ChPL Afinitor
	niwolumab	40 ChPL Opdivo
	pazopanib	400 ChPL Votrient
	sunitynib	5 ChPL Sutent
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię PEM+AXI w I linii)	aksytynib	dane ankietowe
	kabozantynib	dane ankietowe
	ewerolimus	dane ankietowe
	niwolumab	dane ankietowe
	pazopanib	dane ankietowe
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię SUN w I linii)	aksytynib	dane ankietowe
	kabozantynib	dane ankietowe
	ewerolimus	dane ankietowe
	niwolumab	dane ankietowe
	pazopanib	dane ankietowe
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię PAZ w I linii)	aksytynib	dane ankietowe
	kabozantynib	dane ankietowe
	ewerolimus	dane ankietowe
	niwolumab	dane ankietowe
	pazopanib	dane ankietowe
Parametry dotyczące użyteczności		
Użyteczności w zależności od czasu do zgonu w dniach, wartość (błąd standardowy)	0-29	
	30-89	
	90-179	
	180-359	
	≥360	

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Użyteczności według stanów zdrowia, wartość (błąd standardowy)	bez progresji choroby, PR/CR		
	bez progresji choroby, stabilna postać choroby		
	postępująca postać choroby		
Użyteczności według stanów zdrowia w zależności od terapii, wartość (błąd standardowy)	PEM+AXI	bez progresji choroby	
		postępująca postać choroby	
	SUN	bez progresji choroby	
		postępująca postać choroby	
Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, wartość (błąd standardowy)	czas do zgonu		
	według stanów zdrowia		
	według stanów zdrowia w zależności od terapii		
Parametry dotyczące kosztów			
Cena hurtowa brutto za opakowanie PEM, PLN	bez RSS		Obwieszczenie MZ
	z RSS		Wnioskodawca
Uśredniony koszt dawki leków, bez RSS / z RSS, PLN	aksyty nib		Obwieszczenie MZ/DGL
	sunitynib		Obwieszczenie MZ/DGL
	kabozantynib		Obwieszczenie MZ/DGL
	niwolumab		Obwieszczenie MZ/DGL
	pazopanib		Obwieszczenie MZ/DGL
	ewerolimus		Obwieszczenie MZ/DGL
Jednostkowy koszt podania leków, PLN	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	zarządzenie Prezesa NFZ
	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	zarządzenie Prezesa NFZ
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	biegunka	3 141,43	Ługowska 2012
	neutropenia	1 941,20	Ługowska 2012
	hiperglikemia	65,00	DSOZ
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	65,00	DSOZ
	zapalenie jamy ustnej	65,00	DSOZ
	nadciśnienie tętnicze	776,08	Paczkowska 2014
	zwiększony poziom lipazy	33,00	DSOZ

* z różnicowaniem najlepszej ogólnej odpowiedzi, † bez różnicowania według najlepszej ogólnej odpowiedzi
 AXI — aksyty nib; b.d. — brak danych; CI — przedział ufności; CR — odpowiedź całkowita; HR — iloraz ryzyka; KM — Kaplana-Meiera; MZ — Minister Zdrowia; NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; OS — przeżycie całkowite; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PFS — przeżycie wolne od progresji choroby; PLN — polski złoty; PR — odpowiedź częściowa; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka; SD — odchylenie standardowe, SUN — sunitynib.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej w populacji ogólnej — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka

Populacja rokowania korzystnego

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania korzystnego — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN			
Koszty całkowite, PLN			

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej Wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości pembrolizumabu względem uwzględnionych technologii opcjonalnych w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności. Wnioskodawca nadmienił, iż w przypadku niektórych wersji niniejszej analizy w wariantcie bez RSS dla porównania wnioskowanej terapii z pazopanibem nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej (stosowanie technologii nie jest kosztowo efektywne nawet przy zerowej cenie) — w takim przypadku nie podawano ceny progowej (wpisując w tabelach „<0”).

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

W populacji ogólnej cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariantcie nieuwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS.

W populacji rokowania korzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariantcie nieuwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS.

W populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariantcie nieuwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS.

Tabela 43. Cena progowa — PEM+AXI vs SUN

Kategoria	PEM+AXI
Populacja ogólna	
Wariant bez RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Wariant z RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Populacja rokowania korzystnego	
Wariant bez RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Wariant z RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego	
Wariant bez RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Wariant z RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

W populacji ogólnej cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progę (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS.

W populacji rokowania korzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progę (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS.

W populacji rokowanie pośredniego/niekorzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progę (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS.

Tabela 44. Cena progowa — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI
Populacja ogólna	
Wariant bez RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Wariant z RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Populacja rokowania korzystnego	
Wariant bez RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Wariant z RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego	
Wariant bez RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]
Wariant z RSS	
Progowa CZN, PLN	[redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia oraz wartości parametrów.

Scenariuszu A

W scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

Scenariuszu B

W scenariuszu B analizy wrażliwości testowano wpływ opcjonalnych zestaw użyteczności na ostateczny wynik. W niniejszym scenariuszu wykorzystano wartości użyteczności według stanów zdrowia (powiązanych wyłącznie ze stanem zdrowia — scenariusz B1; oraz powiązanych zarówno ze stanem zdrowia, jak i rodzajem leczenia pierwszej linii RCC — scenariusz B2).

Scenariuszu C

W scenariuszu C analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany struktury leków stosowanych w II linii leczenia RCC po niepowodzeniu terapii I rzutu na wyniki analizy. W tym celu wykorzystano strukturę leków stosowanych w II linii oszacowaną na podstawie badań klinicznych. Analizowaną strukturę przyjęto za autorami oryginalnego modelu: dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oszacowaną na podstawie badania KEYNOTE-426, natomiast dla pazopanibu oszacowaną na podstawie badania Motzer 2013 (założoną strukturę analogiczną jak dla pacjentów leczonych tiwozanibem).

Tabela 45. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu — dane z badań klinicznych.

Rodzaj terapii II rzutu	Terapia I rzutu		
	pembrolizumab+aksytynib	sunitynib	pazopanib
aksytyn b	14,8%	24,2%	55,7%
kabozantynib	69,9%	19,0%	0,0%
ewerolimus	14,8%	7,8%	49,5%
niwolumab	16,9%	76,2%	0,0%
pazopanib	0,0%	0,0%	0,0%

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

Populacja ogólna

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji ogólnej wykazała,

Tabela 46. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B1			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B2			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz C			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
ICER, PLN/LY	■	■	■

AXI — aksytn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib

Tabela 47. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz C			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■

AXI — aksytn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib

Populacja rokowania korzystnego

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazała, że



Tabela 48. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B1			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B2			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz C			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib

Tabela 49. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B1			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B2			

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz C			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazała,

Tabela 50. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz C			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib

Tabela 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz C			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

Populacja ogólna

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji ogólnej wykazała,

Tabela 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz C			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka

Tabela 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
ICER, PLN/LY	■	■	■
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	■	■	■

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz B2			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz C			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka

Tabela 55. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B1			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B2			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz C			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że

Tabela 56. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B1			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B2			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz C			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka

Tabela 57. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B1			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz B2			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			
Scenariusz C			
Efekty (LY)			
Efekty (QALY)			
Progowa CZN, PLN			
Koszty całkowite, PLN			
ICUR, PLN/QALY			
ICER, PLN/LY			

AXI — aksytyn b; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

Populacja ogólna

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji ogólnej wykazują

Populacja rokowania korzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazują

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazują

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

Populacja ogólna

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji ogólnej wykazują

Populacja rokowania korzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowani korzystnego wykazują

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazują

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 58. 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	Analizowano populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasno-komórkową
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wybór sunitynibu i pazopanibu jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. Jednakże należy wziąć pod uwagę, iż w BIA wnioskodawcy uwzględniono porównanie z temsyrolimusem w populacji o rokowaniu niekorzystnym, natomiast w AKL i AE wnioskodawca pominął temsyrolimus.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. W ramach przeglądu odnaleziono 1 randomizowane badanie bezpośrednio porównujące pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem z sunitynibem, w którym dla wszystkich analizowanych punktów wykazano IS przewagę. Natomiast w oparciu o przegląd systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem z pazopanibem. W związku z tym Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy. W analizie podstawowej przyjęto 39-letni (dla którego 61-letni pacjent, tj. pacjent w wieku równym średniej w analizowanej populacji w badaniu KEYNOTE-426 dożyje 100 lat).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Dyskontowanie przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach Wnioskodawcy wartość użyteczności oszacowano w oparciu o dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wg kwestionariusza EQ-5D-3L zbieranego w badaniu KEYNOTE-426, a także źródła literaturowe. Użyteczności w modelu zostały uwzględnione na dwa sposoby: według stanów zdrowia oraz w zależności od czasu do zgonu.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego KEYNOTE-426. Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie trzeciej fazy oceniające skuteczności oraz bezpieczeństwo terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem w porównaniu do terapii sunitynibem stosowanych jako leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dane wejściowe dotyczące skuteczności pazopanibu oszacowano na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem z pazopanibem. W związku z tym wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie, które cechuje się niższą wiarygodnością, niż dowody pochodzące z porównań bezpośrednich, co stanowi ograniczenie danych odnośnie skuteczności analizowanych interwencji uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Komparator

Wnioskodawca jako komparatory wybrał sunitynib i pazopanib. Wybór komparatorów uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Jednakże należy wziąć pod uwagę, iż w BIA wnioskodawcy uwzględniono porównanie z temsyrolimusem w populacji o rokowaniu niekorzystnym, natomiast w AKL i AE wnioskodawca pominął temsyrolimus, co stanowi kolejne ograniczenie analizy.

Ocena wyboru techniki analitycznej

W związku z faktem, że w analizie klinicznej dołączonej do wniosku wykazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorami w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której miarą efektu były lata życia skorygowane o jakość (QALY), oraz kosztów-efektywności, w której miarą efektu były lata życia. Poza analizą w populacji ogólnej (tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową), przeprowadzono również analizę w subpopulacjach pacjentów względem

kategorii rokowniczej wg skali IMDC (tj. dla pacjentów z korzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC).

Koszty

Ze względu na fakt, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów to wydatki z perspektyw płatnika publicznego są równe wydatkom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego oraz technologii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (sunitynib, pazopanib) uwzględniono również koszty leków stosowanych w kolejnych liniach po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii RCC. Należy wziąć pod uwagę, iż wybór terapii II rzutu wnioskodawca przyjął w oparciu o wyniki badania ankietowego wśród ekspertów co wpływa na niepewność przedstawionych oszacowań.

Koszty pojedynczych opakowań uwzględnionych leków dla wersji bez RSS ustalono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań typu head-to-head porównujących przedmiotowy produkt leczniczy z pazopanibem w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym jasnokomórkowym zaawansowanym rakiem nerki. Niemniej porównanie wnioskowanej terapii z sunitynibem przeprowadzone zostało na podstawie badania bezpośredniego (head-to-head), w którym uzyskano istotne statystycznie wyniki w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną w populacji ogólnej oraz populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego. Ponadto, również wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, uzyskały istotność statystyczną i wskazują na wyższość wnioskowanej terapii skojarzonej nad pazopanibem w populacji ogólnej. W niniejszej analizie przyjęto parametryzację w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa za autorami oryginalnego modelu. Do parametryzacji części parametrów wykorzystano dane z porównań pośrednich. Wprowadzenie porównań pośrednich mogą prowadzić do dużych błędów, ale zostało to uwzględnione w ramach PSA. Dla części parametrów przyjęto wartości na podstawie danych dla innych terapii pierwszej linii leczenia RCC, co zwiększa niepewność oszacowania.

Pewnym ograniczeniem jest także kwestia wyboru kolejnych terapii, w przypadku niepowodzenia leczenia terapią skojarzoną pembrolizumabem z aksytynibem lub komparatorami. W niniejszej analizie strukturę leków stosowanych w II linii leczenia RCC przyjęto w oparciu o dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Należy jednak podkreślić, że szacunki te oparte są tym samym na analizie danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, stanowią więc rzetelne przybliżenie rzeczywistości. Dodatkowo, zgodnie z wynikami ankiety, stosujących wnioskowaną terapię w drugiej linii leczenia otrzymywać będzie terapię wiążącą się z najwyższymi kosztami wśród analizowanych terapii II rzutu (wpływa to na wzrost kosztów całkowitych i kosztów inkrementalnych, w związku z czym, z punktu widzenia wyników, jest podejściem konserwatywnym). Ponadto, wpływ niepewności niniejszego parametru testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kolejnym ograniczeniem modelu była konieczność ekstrapolacji długoterminowego OS na podstawie dostępnych danych z badania klinicznego. W oparciu o dopasowanie krzywej parametrycznej do danych OS, z grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną pembrolizumabu z aksytynibem w badaniu KEYNOTE-426, dwie funkcje parametryczne dały wiarygodną klinicznie długoterminową ekstrapolację krzywej przeżycia całkowitego. Niepewność niniejszego parametru została uwzględniona w ramach PSA.

Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia dostępna była jedynie dla sunitynibu. Do oszacowania czasu trwania leczenia pazopanibem wykorzystano modelowaną krzywą PFS. Podejście to zostało uznane przez autorów oryginalnego modelu za zasadne, uwzględniając korelację pomiędzy PFS i ToT w obu ramionach w badaniu KEYNOTE-426.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów wpływających na wiarygodność modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych. W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów wnioskodawca włączył jedną analizę ekonomiczną: Chen 2019.

Szczegółowy opis publikacji przedstawiono w AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Podstawiając przedstawione przez wnioskodawcę dla populacji ogólnej ceny progowe w dostarczonym modelu uzyskane wartości ICUR nie są równe aktualnemu progowi opłacalności.

Podstawiając przedstawioną przez wnioskodawcę cenę hurtową brutto dla sunitynibu z RSS [redacted] ICUR wyniósł [redacted]; podstawiając cenę leku bez RSS [redacted] ICUR wyniósł [redacted]. Dla pazopanibu: podstawiając cenę leku z RSS [redacted] ICUR wyniósł [redacted].

Przy aktualnym progu prawidłowa progowa cena hurtowa brutto (netto) dla ww. populacji wynosi:

- dla sunitynibu z RSS [redacted] bez RSS [redacted]
- dla pazopanibu z RSS [redacted].

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda (substancja czynna pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aksytynibem finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Oceny dokonano w porównaniu do sunitynibu i pazopanibu. Oba komparatory są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie klinicznej wykazano, iż pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem wykazuje istotną statystycznie przewagę nad oboma komparatorami w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Dodatkowo wnioskodawca wykonał także analizę kosztów-efektywności.

W analizie podstawowej przyjęto 39-letni tj. dożywotni horyzont czasowy (dla którego 61-letni pacjent, tj. pacjent w wieku równym średniej w analizowanej populacji w badaniu KEYNOTE-426 dożyje 100 lat).

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

[Redacted]

[Redacted]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji odnośnie objęcia leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aktywnym finansowaniem w ramach programu lekowego.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim / niekorzystnym rokowaniu według skali IMDC, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W związku z znikomym współpłaceniem pacjenta oraz faktu, że wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego, wnioskodawca nie przeprowadził analiz z perspektywy wspólnej — płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji.

Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu; w scenariuszu nowym założono objęcie refundacją preparatu Keytruda w ramach programu lekowego. Oba scenariusze przeprowadzono dla dwóch wersji cenowych analizowanych terapii: nieuwzględniającej oraz uwzględniającej mechanizm dzielenia ryzyka.

Koszty

W analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową z grupy o korzystnym lub pośrednim / niekorzystnym rokowaniu według skali IMDC (ang. *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Wnioskodawca oparł analizę „na założeniu, że objęcie pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym finansowaniem w ramach programu lekowego nie wpłynie na zmianę liczby pacjentów włączanych do leczenia zaawansowanego raka nerki, tj. że dostępność nowej opcji terapeutycznej nie wpłynie na częstość rozpoznawania choroby i włączania do leczenia (tym bardziej — na częstość występowania samej choroby).”

Oszacowanie populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

Wnioskodawca w celu oszacowania populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wykorzystał dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia raka nerki (B.10).

Tabela 59. Liczba pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki stosujących leczenie I linii w ramach programu lekowego B.10 [źródło: BIA wnioskodawcy]

Rodzaj terapii I rzutu	I półrocze 2016 r.	2016 r.	I półrocze 2017 r.	2017 r.	I półrocze 2018 r.	2018 r.	I półrocze 2019 r.	2019 r.
sunitynib	919	1 163	890	1 109	882	1 105	917	1 191
pazopanib*	365	525	426	593	509	671	511	698
temsylolimus†	0	6	46	81	64	122	92	147
razem	1 284	1 694	1 362	1 783	1 455	1 898	1 520	2 036
Liczba pacjentów włączonych do leczenia w drugim półroczu	n.d.	410	n.d.	421	n.d.	443	n.d.	516
Roczna liczba pacjentów włączonych do leczenia	n.d.	821	n.d.	842	n.d.	886	n.d.	1 033

* pazopanib w ramach programu lekowego B.10 może być stosowany zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia. W prezentowanych liczbach uwzględniono fakt, że średnio [] (zgodnie z wynikami badania ankietowego wnioskodawcy) pacjentów, wśród pacjentów stosujących pazopanib, otrzymuje go jako leczenie I rzutu.

† z uwzględnieniem faktu, że 70% przypadków raka nerki to typ jasnokomórkowy.

n.d. — nie dotyczy.

W trakcie oszacowań wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- „Dane te raportują liczbę pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w ramach programu lekowego w okresie pierwszego półrocza danego roku oraz w całym roku
- Ponieważ pazopanib w ramach programu lekowego B.10 może być stosowany zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia, w oszacowaniu populacji kwalifikującej się do leczenia wnioskowaną technologią uwzględniono fakt, że zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [] stosujących pazopanib otrzymuje go jako leczenie I rzutu.
- Zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego B.10 do leczenia sunitynibem oraz pazopanibem kwalifikowani są pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem jasnokomórkowym rakiem nerki lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym, natomiast temsylolimus refundowany jest u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.
- Tym samym, w oszacowaniu populacji docelowej uwzględniono, że zgodnie z danymi ASCO, typ jasnokomórkowy stanowi około 70% przypadków raka nerki [ASCO 2019].
- Różnica pomiędzy roczną a półroczną liczbą pacjentów stosujących leczenie w pierwszej linii w ramach programu lekowego B.10 określa liczbę pacjentów włączonych do niniejszego programu lekowego w drugim półroczu. Jej podwojona wartość, została przyjęta jako roczna liczba pacjentów włączonych do leczenia I linii zaawansowanego raka nerki, przy założeniu, że moment roku nie wpływa na liczbę pacjentów włączonych do programu lekowego.
- Wykorzystując powyższe dane przyjęto, że populacja docelowa, uwzględniona w wariancie podstawowym, będzie na poziomie średniej liczby pacjentów włączanych w kolejnych latach do leczenia w ramach programu lekowego B.10.
- Ponadto w analizie przyjęto, że w II roku analizy liczba pacjentów wzrośnie o 6,3% (jest to wartość równa średniemu wzrostowi między kolejnymi, raportowanymi przez NFZ, latami [Sprawozdanie NFZ 2016, Sprawozdanie NFZ 2017, Sprawozdanie NFZ 2018, Sprawozdanie NFZ 2019]).

- Tym samym przyjęto, że populacja docelowa, uwzględniona w wariancie podstawowym, wynosi [REDACTED].”

Oszacowanie odsetka pacjentów należących do danej kategorii rokowniczej

Oszacowania odsetka pacjentów należących do danej kategorii rokowniczej wnioskodawca dokonał przy zastosowaniu danych NFZ oraz danych z badania KEYNOTE-426. W trakcie oszacowań wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- „W ramach programu lekowego B.10 w I linii leczenia stosowane są sunitynib oraz pazopanib u pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg IMDC oraz temsyrolimus u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg IMDC.
- Odsetek pacjentów z niekorzystnym rokowaniem przyjęto w niniejszej analizie na poziomie zużycia temsyrolimusu wśród pacjentów z jasnokomórkowym RCC i oszacowano na podstawie danych NFZ.
- Ponieważ w grupie pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg IMDC stosowane są takie same preparaty (sunitynib oraz pazopanib), tym samym nie ma możliwości określenia proporcji między tymi rokowaniami na podstawie zużycia tych preparatów dlatego do oszacowania odsetka pacjentów należących do tych grup rokowniczych wykorzystano dane z badania KEYNOTE-426.
- W analizie przyjęto równy rozkład włączanych pacjentów w ciągu kolejnych miesięcy analizy (dzieląc wielkość populacji uwzględnionej w kolejnych latach niniejszej analizy przez 12). Wymnażając liczbę pacjentów włączanych do leczenia terapią I rzutu przez odsetek pacjentów w danej grupie rokowniczej oraz przez odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy terapeutyczne I linii leczenia; zaczerpnięte z danych NFZ o liczbie dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia raka nerki (B.10)), określono miesięczną liczbę pacjentów włączanych, w kolejnych latach analizy, w scenariuszu istniejącym do leczenia poszczególnymi terapiami I linii leczenia.”

Tabela 60. Odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych wg skali IMDC

Odsetek pacjentów	Kategoria rokownicza		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rodzaj terapii I rzutu	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
sunityn b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
pazopanib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
temsyrolimus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

IMDC — The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Oszacowanie populacji, która w przyszłości będzie stosowała pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem

Wielkość populacji, która w przyszłości będzie stosowała wnioskowaną terapię, wnioskodawca oszacował na podstawie danych zawartych w okresowym sprawozdaniu z działalności NFZ oraz na podstawie opinii ekspertów. W trakcie oszacowań wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- „Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których zostałby zastosowany pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem, gdyby był on dostępny w programie lekowym zamiast obecnie stosowanej terapii, określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych.
- Wymnażając liczbę pacjentów stosujących obecnie daną terapię i średni poziom zastąpienia poszczególnych terapii przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w poszczególnych kategoriach rokowniczych otrzymano liczbę pacjentów, którzy będą w przyszłości stosowali wnioskowaną terapię.”

Tabela 61. Odsetek pacjentów, którzy zamienią stosowaną terapię na pembrolizumab + aksytynib (przy hipotetycznej dostępności pembrolizumabu).

Rodzaj terapii I rzutu	Odsetek przejęcia rynku przez pembrolizumab + aksytynib		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
sunitynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
pazopanib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rodzaj terapii I rzutu	Odsetek przejścia rynku przez pembrolizumab + aksytynib		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
temsylolimus	■	■	■

Liczbę pacjentów włączonych do leczenia daną terapią przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach analizy

Rodzaj terapii I rzutu	Liczba pacjentów włączonych do leczenia w kolejnych miesiącach analizy		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
scenariusz istniejący			
I rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunityn b	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■
II rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunityn b	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■
scenariusz nowy			
I rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunityn b	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■
II rok analizy			
pembrolizumab + aksytynib	■	■	■
sunityn b	■	■	■
pazopanib	■	■	■
temsylolimus	■	■	■

Średni czas leczenia

Wnioskodawca założył, że u pacjentów stosujących leczenie I rzutu może dojść do progresji choroby, po której stosuje się u nich II linię leczenia. Odsetek pacjentów, u których nastąpi zmiana leczenia terapią I rzutu na II linię leczenia, oszacowano na podstawie badania KEYNOTE-426.

W modelu wnioskodawca uwzględnił możliwość przechodzenia do kolejnych linii leczenia w każdym miesięcznym cyklu modelu. Liczbę pacjentów wymagających przejścia do kolejnej linii obliczono na podstawie krzywej Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania KEYNOTE-426 dla populacji ogólnej (wartości odczytano z wykresu dla całego raportowanego okresu, tj. 20 miesięcy) oraz mediany PFS w grupach rokowniczych wg IMDC.

Tabela 63. Mediana czasu leczenia terapiami — dane z badania KEYNOTE-426.

Rodzaj terapii I rzutu	Mediana przeżycia wolnego od progresji, miesiące			
	populacja ogólna	rokowanie korzystne	rokowanie pośrednie	rokowanie niekorzystne
pembrolizumab + aksytynib	15,1 miesiący	17,7 miesiący	14,5 miesiący	4,9 miesiący
sunitynib	11,1 miesiący	12,7 miesiący	9,5 miesiący	2,9 miesiący

W badaniu KEYNOTE-426 raportowano dane dla pacjentów leczonych sunitynibem. Ponieważ analogiczne dane nie były dostępne dla pacjentów leczonych pazopanibem oraz temsylolimusem w grupach osób leczonych tymi preparatami wnioskodawca przyjął następujący sposób postępowania:

- „W przypadku pazopanibu dostępne dowody naukowe wskazują na jego porównywalną skuteczność do sunitynibu, co potwierdzają także zalecenia wytycznych. Dlatego wartości PFS, oszacowane dla pacjentów stosujących sunitynib, wykorzystano również w grupie pacjentów leczonych pazopanibem.
- Natomiast odsetek pacjentów, u których nastąpi zmiana leczenia temsyrolimusem na II linię leczenia oszacowano na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych. Pytano w nim o średni czas leczenia poszczególnymi terapiami I rzutu oraz o odsetek pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia w kolejnych miesiącach od włączenia do tej linii w istniejącym programie lekowym B.10.

Założenie to nie wpływa na wyniki niniejszej analizy, ponieważ nie wpływa na średni czas leczenia pacjentów poszczególnymi terapiami, a jedynie umożliwia oszacowanie pola pod krzywą leczenia i parametru skalującego, dopasowującego to pole do średniego czasu leczenia pacjentów poszczególnymi terapiami, który wynika z odpowiedzi ankietowanych ekspertów klinicznych. Na podstawie tych informacji oszacowano odsetki pacjentów leczonych analizowanymi terapiami w kolejnych miesiącach po włączeniu.

Tabela 64. Średni czas leczenia terapiami w programie lekowym B.10 — dane ankietowe wnioskodawcy

Rodzaj terapii	Średni czas leczenia (zakres), miesiące
sunitynib	
pazopanib	
temsyrolimus	
ewerolimus	
aksytynib	
niwolumab	
kabozantynib	

- Dla uproszczenia pominięto zgon (uwzględnienie zgonów spowodowałoby zmniejszenie łącznych kosztów i kosztów inkrementalnych, w związku z czym, z punktu widzenia wyników, ich pominięcie jest zabiegiem konserwatywnym).
- Nie analizowano również kolejnych linii leczenia pacjentów po niepowodzeniu leczeniem II linii ze względu na fakt, że terapie stosowane w ramach leczenia III rzutu są analogiczne do tych stosowanych w II linii leczenia. Ponadto, uwzględniając średni czas leczenia pacjentów w I linii leczenia oraz w II linii leczenia
- Na podstawie danych z przeprowadzonego badania ankietowego, określono również strukturę leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu.

Tabela 65. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu — dane ankietowe wnioskodawcy

Rodzaj terapii II rzutu	Terapia I rzutu		
	sunitynib	pazopanib	temsyrolimus
ewerolimus			
aksytynib			
niwolumab			
kabozantynib			

- Ze względu na fakt, że dawkowanie niektórych substancji (np. sunitynib) uwzględnionych w analizie odbywa się w cyklach - obliczono uśredniony miesięczny koszt terapii poszczególnymi substancjami, biorąc pod uwagę wielkość dawki oraz długość cyklu.”

Koszty

Koszt substancji

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego oraz technologii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (sunitynib, pazopanib, temsyrolimus) uwzględniono również koszty

leków stosowanych w kolejnych liniach po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii RCC. W kolejnych liniach terapii stosowane są następujące substancje czynne: aksytynib, kabozantynib, ewerolimus, niwolumab. Wszystkie te substancje finansowane są w ramach programu lekowego B.10.

W tabeli poniżej zestawiono uśrednione miesięczne koszty terapii uwzględnionych w niniejszej analizie dla dwóch wersji cenowych: nieuwzględniającej oraz uwzględniającej mechanizm podziału ryzyka.

Tabela 66. Miesięczne koszty leczenia w terapiach uwzględnionych w niniejszej analizie.

Terapia	Wersja bez RSS, PLN	Wersja z RSS*, PLN
pembrolizumab w skojarzeniu z aksytyn bem		
sunitynib	15 441,99	8 529,25
pazopanib	12 701,93	8 256,75
temsylolimus	11 155,38	2 670,89
ewerolimus	11 345,43	8 629,03
aksytynib	19 677,23	10 993,62
niwolumab	35 002,95	21 001,16
kabozantynib	46 616,38	20 550,83

* wnioskodawca wyliczył ceny z RSS terapii innych niż wnioskowana na podstawie raportów NFZ o wartości refundacji w 2018 r. Ceny te obliczono jako iloraz sprawozdawanej wartości refundacji i liczby opakowań. W przypadku gdy sprzedaż opakowań danej prezentacji leku w okresie raportowania NFZ była zerowa jako cenę efektywną podawano cenę z Obwieszczenia MZ.

Pozostałe koszty (koszt podania leków w ramach programu, koszt diagnostyki i monitorowania, koszty zdarzeń niepożądanych) zostały szczegółowo opisane w Rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Tabela 67. Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr			Wartość	Źródło	
Dane populacyjne	Roczna liczba pacjentów włączanych do leczenia (I rok analizy; II rok analizy)	wariant podstawowy		dane NFZ; obliczenia własne	
		wariant minimalny			
		wariant maksymalny			
	Odsetek pacjentów w grupie rokowniczej wg IMDC	korzystnej		KEYNOTE-426	
		pośredniej		KEYNOTE-426	
		niekorzystnej		dane NFZ	
	Odsetek przejęcia rynku sunitynibu/pazopanibu przez PEM+AXI	Rokowanie korzystne	wariant podstawowy		opinia ekspertów
			wariant minimalny		
			wariant maksymalny		
		Rokowanie pośrednie	wariant podstawowy		
wariant minimalny					
wariant maksymalny					
Odsetek przejęcia rynku temsylolimusu przez PEM+AXI	Rokowanie niekorzystne	wariant podstawowy			
		wariant minimalny			
		wariant maksymalny			
Zużycie zasobów	Mediana czasu leczenia, miesiące	PEM+AXI	Populacja ogólna		badanie KEYNOTE-426
			Rokowanie korzystne		
			Rokowanie pośrednie		
		sunitynib/pazopanib	Populacja ogólna		
			Rokowanie korzystne		
			Rokowanie pośrednie		
			Rokowanie niekorzystne		

Parametr		Wartość	Źródło		
	Średni czas leczenia, miesiące	temsylolimus	■	dane ankietowe	
	Dawkowanie leków (średnia dobowa liczba mg)	pembrolizumab	9,52	ChPL	
		aksytynib	10,00	ChPL	
		kabozantynib	60,00	ChPL	
		ewerolimus	10,00	ChPL	
		niwolumab	17,14	ChPL	
		pazopanib	800,00	ChPL	
		sunitynib	33,33	ChPL	
		temsylolimus	3,57	ChPL	
	Udział schematów w I linii leczenia RCC	sunityn b	Rokowanie korzystne	■	Sprawozdanie NFZ 2019
			Rokowanie pośrednie	■	
			Rokowanie niekorzystne	■	
		pazopan b	Rokowanie korzystne	■	
			Rokowanie pośrednie	■	
			Rokowanie niekorzystne	■	
		temsylolimus	Rokowanie korzystne	■	
			Rokowanie pośrednie	■	
			Rokowanie niekorzystne	■	
	Udział schematów w II linii po PEM+AXI	ewerolimus	■	dane ankietowe	
		kabozantynib	■		
		pazopanib	■		
	Udział schematów w II linii po sunityn bie	ewerolimus	■		
		aksytynib	■		
		niwolumab	■		
		kabozantynib	■		
	Udział schematów w II linii po pazopanibie	ewerolimus	■		
		aksytynib	■		
niwolumab		■			
kabozantynib		■			
Udział schematów w II linii po temsylolimusie	ewerolimus	■			
	aksytynib	■			
	niwolumab	■			
	kabozantynib	■			
Koszty**	Pozostałe koszty, PLN	podanie — tryb ambulatoryjny	108,16	zarządzenie Prezesa NFZ	
		podanie — hospitalizacja	486,72	zarządzenie Prezesa NFZ	
		diagnostyka i monitorowanie	3 199,00*	zarządzenie Prezesa NFZ	
		koszty AE	PEM+AXI	467,71	Ługowska 2012, Paczkowska 2014, DSOZ
	sunitynib		429,75		
	pazopanib		487,83		
	temsylolimus		57,55		
	ewerolimus		103,61		
	aksytynib		72,23		
	niwolumab	107,99			
kabozantynib	549,43				

* koszt świadczenia ryczałtu rocznego (równoważny z rocznym kosztem świadczenia).

** koszty substancji przedstawiono we wcześniejszej tabeli.

AE – zdarzenia niepożądane; AXI – aksytynib; IMDC – *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; PEM – pembrolizumab; RSS – schemat podziału ryzyka.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

WARIANT PODSTAWOWY

Populacja ogólna RCC

Tabela 68. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego — populacja ogólna

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

W przypadku wariantu podstawowego w populacji ogólnej bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnienia RSS

Populacja rokowania korzystnego

Tabela 69. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego — populacja rokowania korzystnego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnienia RSS

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Tabela 70. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego — populacja rokowania pośredniego / niekorzystnego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnienia RSS

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 71. 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	
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 uwzględnił podział rynku pomiędzy 4 terapie: pembrolizumab + aksytynib, sunitynib, pazopan b, temsyrolimus.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Temsyrolimus uwzględniony w analizie wpływu na budżet jest całkowicie pominięty w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej wnioskodawcy.
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?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

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

Ograniczenia wnioskodawcy:

- „Oszacowanie przyszłych udziałów pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w rynku leków w scenariuszu nowym zostało określone na podstawie opinii ekspertów i są to wartości z ograniczoną niepewnością. (...)”

Dodatkowe ograniczenia:

- Część założeń została oparta o wyniki badania ankietowanego (przeprowadzone przez wnioskodawcę, bez udostępnienia informacji, którzy eksperci brali w nim udział).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**WARIANT MINIMALNY***Założenie***Tabela 72. Szacowany odsetek przejścia rynku poszczególnych terapii I rzutu przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem — wariant minimalny.**

Rodzaj terapii I rzutu	Odsetek przejścia rynku przez pembrolizumab + aksytynib		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
sunitynib			
pazopanib			
temsylolimus			

*Wyniki***Tabela 73. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
populacja ogólna				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
populacja rokowania korzystnego				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Populacja ogólna

W przypadku wariantu minimalnego w populacji ogólnej bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnienia RSS

Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu minimalnego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnienia RSS

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu minimalnego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnienia RSS

WARIANT MAKSYMALNY*Założenie*

W wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości wielkość populacji docelowej oszacowano, na podstawie danych NFZ uwzględniając najnowsze dostępne dane — dla pierwszego półrocza 2019 roku. Zgodnie z tymi danymi w I półroczu 2019 roku 1 520 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku stosowanego w leczeniu I linii jasnokomórkowego RCC [Sprawozdanie NFZ 2019].

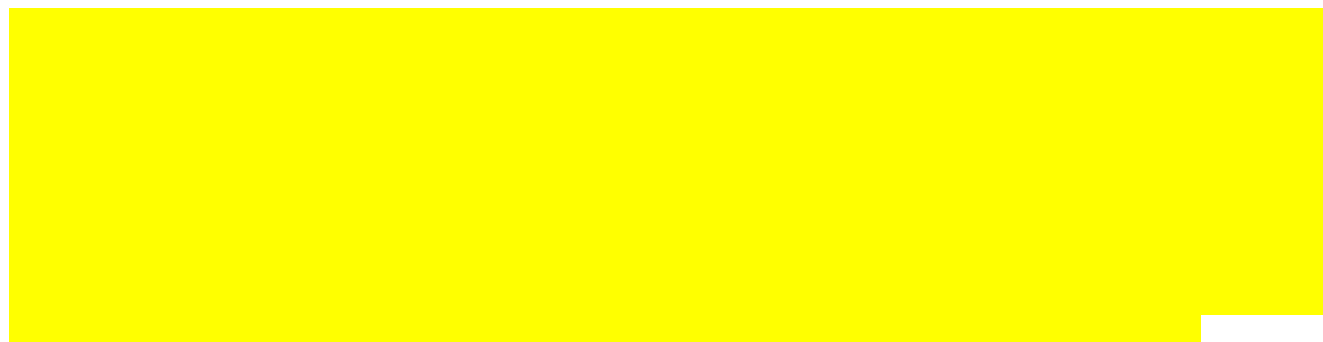


Tabela 74. Szacowany odsetek przejęcia rynku poszczególnych terapii I rzutu przez pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem — wariant maksymalny.

Rodzaj terapii I rzutu	Odsetek przejęcia rynku przez pembrolizumab + aksytynib		
	Rokowanie korzystne	Rokowanie pośrednie	Rokowanie niekorzystne
sunitynib			
pazopanib			
temsylolimus			

Wyniki

Tabela 75. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Populacja ogólna				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				
Populacja rokowania korzystnego				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (wersja bez RSS)		Perspektywa NFZ (wersja z RSS)	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego				
Koszty inkrementalne				
I linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
II linia leczenia, w tym:				
koszty leków				
koszty podania leków				
koszty diagnostyki i monitorowania				
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty sumaryczne				

Populacja ogólna

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji ogólnej bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnienia RSS

Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnienia schematu RSS

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji rokowania pośredniego niekorzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnienia schematu RSS

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda (substancja czynna pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aktywnym, finansowaniem w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W analizie założono horyzont 2-letni. Finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej.

W przypadku wariantu podstawowego w populacji ogólnej RCC
, w wariancie bez uwzględnienia RSS:

a w wariancie z RSS -

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania korzystnego
, w wariancie bez uwzględnienia RSS:

, a w wariancie z RSS -

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego
, w wariancie bez uwzględnienia RSS:

a w wariancie z RSS -

Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych dla wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych

Populacja	Wariant analizy	Całkowite koszty inkrementalne			
		Wersja bez RSS		Wersja z RSS	
		I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
ogólna	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				
rokowanie korzystne	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				
rokowanie pośrednie/niekorzystne	podstawowy				
	minimalny				
	maksymalny				

RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Keytruda / Pembrolizumab we wskazaniu leczenia raka nerki 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/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- 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 07.09.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Keytruda oraz słowa kluczowego pembrolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (SMC 2020, CADTH 2020) i 1 rekomendację negatywną (NICE 2020 – wstępna rekomendacja).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 77. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu (Keytruda)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020*	Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z aksytynibem	NICE nie zaleca stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytyn b em u dorosłych pacjentów z nieleczonym, zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Obecne w leczeniu I rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego stosuje się pazopanib, tiwosanib lub sunitynib. Pacjentom z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem zalecany jest również kabozantynib. Niwolumab z ipilimumabem i awelumab z aksytynibem nie mogą być lekami porównawczymi w niniejszej ocenie, ponieważ nie stanowią aktualnej praktyki. Niwolumab z ipilimumabem jest zalecany przez Cancer Drugs Fund, natomiast awelumab z aksytyn b em jest obecnie poddawany ocenie przez NICE. Dowody z badań klinicznych wskazują, że pembrolizumab w skojarzeniu z aksytyn b em jest skuteczniejszy niż sunitynib u osób z nieleczonym rakiem nerkowokomórkowym, ale nie jest pewne, czy przynosi to długoterminowe korzyści. Oznacza to, że szacunki opłacalności są niepewne. Niepewności w dowodach klinicznych nie zostaną rozwiązane poprzez gromadzenie danych przez Cancer Drugs Fund. Dlatego nie zaleca się stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem. Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem nie spełnia kryteriów NICE, by być leczeniem przedłużającym życie pod koniec życia. Szacunki opłacalności są wyższe niż to, co NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem nie jest rekomendowany.
SMC 2020	Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z aksytynibem	SMC dopuszcza pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem do ograniczonego wykorzystania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych. Ograniczenie: terapia pembrolizumabem nie może trwać dłużej niż dwa lata.
CADTH 2020	Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z aksytynibem	pCODR Expert Review Committee warunkowo rekomenduje refundację pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym RCC jako leczenie pierwszego rzutu, pod warunkiem poprawy kosztowej efektywności do akceptowalnego poziomu.

* rekomendacja wstępna („Final appraisal document” opublikowany 27.08.2020 r.). Planowana publikacja 30.09.2020 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10331>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.06.2020 r., znak PLR.4600.1698.2019.44.DK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet uwzględnił także temsyrolimus – natomiast w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej jest on całkowicie pominięty.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności oparta została na porównaniu bezpośrednim terapii skojarzonej pembrolizumabu i aksytynibu z sunitynibem (1 badanie) oraz na porównaniu pośrednim z pazopanibem (2 badania).

W analizie wnioskodawcy dla PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. 12 miesięczne przeżycie całkowite było wyższe u chorych leczonych PEM+AXI (87,3%) względem leczonych SUN (71,3%) w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz zbliżone w populacji ogólnej. Wykazano również, że terapia PEM+AXI jest istotnie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby. W populacji o pośrednim niekorzystnym rokowaniu terapia PEM+AXI jest statystycznie bardziej skuteczna od SUN również w zakresie: odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi całkowitej na leczenie. Stabilną postać choroby obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie SUN niż w grupie PEM+AXI.

W odnalezionym przez analityków Agencji abstrakcie konferencyjnym (Plimack 2020) raportowano 24 miesięczne przeżycie całkowite, które było istotnie wyższe w grupie PEM+AXI (74%) niż w grupie SUN (66%) dla populacji ogólnej.

W porównaniu pośrednim PEM+AXI względem PAZ wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Wykazano również istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie. Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania stabilnej postaci choroby wśród pacjentów stosujących terapię PAZ w niż u pacjentów stosujących PEM+AXI.

Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących PEM + AXI niż w grupie stosujących SUM dla: dla biegunki, zespołu erytrodyzestji dłoniowo-podeszwowej, podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej, podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, kaszlu, zaparcia, bólu stawów, spadku masy ciała, białkomoczu, duszności i bólu brzucha. Dla zapalenia jamy ustnej, zapalenia błony śluzowej i zaburzeń smaku wykazano istotnie statystycznie niższą częstość występowania w grupie PEM+AXI.

Porównanie pośrednie wyników dotyczących bezpieczeństwa wykazało istotnie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie PEM+AXI niż w grupie PAZ dla: niedoczynności tarczycy, podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, kaszlu, zaparcia, bólu stawów, duszności, zapalenia jamy ustnej, wysypki, gorączki, bólu kończyn i podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi. U pacjentów stosujących PEM+AXI

stwierdzono istotnie statystycznie niższą częstość występowania zaburzeń smaku niż u pacjentów stosujących PAZ.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku wariantu podstawowego w populacji ogólnej RCC [Redacted], w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [Redacted]

a w wariantcie z RSS - [Redacted]

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania korzystnego [Redacted], w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [Redacted]

[Redacted], a w wariantcie z RSS - [Redacted]

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego [Redacted], w wariantcie bez uwzględnienia RSS: [Redacted]

[Redacted] a w wariantcie z RSS - [Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (SMC 2020, CADTH 2020) i 1 rekomendację negatywną (NICE 2020 – wstępna rekomendacja / final appraisal document z sierpnia 2020 r.).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne		
KEYNOTE-426	Rini 2019b	Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, I in. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
	Rini 2016 abst.konf.	Rini BI, Powles T, Chen M, Song Y, Puhlmann M, Atkins MB. KEYNOTE-426: randomized phase III study of pembrolizumab in combination with axitinib versus sunitinib monotherapy in treatment-naïve advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> 2016; 4; Journal: Conference Abstract.
	Rini 2017 abst.konf.	Rini BI, Powles T, Chen M, Puhlmann M, Atkins MB. Phase 3 KEYNOTE-426 trial: pembrolizumab (pembro) plus axitinib versus sunitinib alone in treatment-naïve advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Journal of clinical oncology</i> 2017; 35; 15. Journal: Conference Abstract.
	Rini 2019a abst.konf.	Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2019; 37. Journal: Conference Abstract.
	Plimack 2019 abst.konf.	Plimack ER, Rini BI, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: outcomes in the combined IMDC intermediate-/poor-risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. <i>Asia-Pacific journal of clinical oncology</i> 2019; 15; 33-34. Journal: Conference Abstract.
	Plimack 2020 abst.konf.	Plimack ER, Rini BI, Stus V et al (2020) Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): updated analysis of KEYNOTE-426. <i>J Clin Oncol</i> 38:5001. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5001. Conference Abstract
	NCT02853331	NCT02853331. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02853331
PISCES	Escudier 2014	Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 May 10;32(14):1412-8.
COMPARZ	Motzer 2013	Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Aug 22;369(8):722-31.
Badania wtórne		
Bazarbashi 2020		Bazarbashi S, Alsharm A, Azam F, Ashry HE, Zekri J. The clinical significance of routine risk categorization in metastatic renal cell carcinoma and its impact on treatment decision-making: a systematic review [published online ahead of print, 2020 Sep 1]. <i>Future Oncol.</i> 2020;10.2217/fon-2020-0500. doi:10.2217/fon-2020-0500
Elaidi 2020		Elaidi R, Phan L, Borchiellini D, et al. Comparative Efficacy of First-Line Immune-Based Combination Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cancers (Basel).</i> 2020;12(6):1673. Published 2020 Jun 24. doi:10.3390/cancers12061673
Monteiro 2020		Monteiro FSM, Soares A, Debiassi M, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2020;18(4):244-251.e4. doi:10.1016/j.clgc.2020.02.012
Massari 2020		Massari F, Mollica V, Rizzo A, Cosmai L, Rizzo M, Porta C. Safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 8]. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2020;1-10. doi:10.1080/14740338.2020.1811226

Alam 2020	Alam MU, Jazayeri SB, Gautam S, et al. Combination Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2020;43(7):477-483. doi:10.1097/COC.0000000000000695
Mori 2020	Mori K, Mostafaei H, Miura N, et al. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 5]. <i>Cancer Immunol Immunother</i> . 2020;10.1007/s00262-020-02684-8. doi:10.1007/s00262-020-02684-8
Cao 2020	Cao G, Wu X, Wang Z, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2020;10(8):e034626. Published 2020 Aug 27. doi:10.1136/bmjopen-2019-034626
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2013	Stelmach A, Wysocki AJ, Fijuth J, Potemski P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.: Tom I. Nowotwory układu moczowo-płciowego. <i>Rak nerki</i> . <i>Via Medica</i> . 2013;1:369-377. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf
ESMO 2020	Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillessen S, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2019;30(5):706-720. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma
EAU 2020	European Association of Urology, Renal Cell Carcinoma, https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ , dostęp: 14.09.2020 r.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways: Renal cancer overview. https://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer , dostęp: 14.09.2020 r.
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 1.2021 – July 15, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
NCI 2020	National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq , dostęp: 14.09.2020.
Rekomendacje refundacyjne	
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma [ID1426]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10331 , dostęp 14.09.2020
SMC 2020	Scottish Medicine Consortium. SMC2247, 07 September 2020. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5357/pembrolizumab-keytruda-final-august-2020-amended-270820-for-website.pdf , dostęp 14.09.2020
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma. https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf , dostęp 14.09.2020
Analiza wpływu na budżet	
ASCO 2019	ASCO. Cancer.Net. Kidney Cancer: Introduction. 2019. https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/introduction
Analiza ekonomiczna	
Ługowska 2012	Ługowska I., Szkulcka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> . 2012;2:41-47.
Paczkowska 2014	Paczkowska A. Badania farmakoekonomiczne — subiektywna ocena jakości życia oraz analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Poznań 2014.
TA512	National Institute for Health and Care Excellence. Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma [TA512]. March 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta512 , ostatni dostęp: 2020.04.20.
TA215	National Institute for Health and Care Excellence. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma [TA215]. Last updated August 2013. https://www.nice.org.uk/guidance/ta215 .

Motzer 2013	Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(30):3791-3799.
DSOZ	Zarządzenia nr 22/2018/ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
Pozostałe publikacje	
Keytruda ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Data ostatniej aktualizacji: 24.08.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.,
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. [REDACTED] HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2020 r.