



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu:
rak brodawkowaty nerki (ICD-10 C64) – II linia leczenia

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.156.2020

Data ukończenia: 15.12.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ccRCC	rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego (ang. clear cell renal cell carcinoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita
DOR	czas trwania odpowiedzi
DoT	ang. duration of treatment, DoT
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAU	European Association of Urology
EQ-5D	ang. EurQoL-5 Dimension health status
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FKSI-19	ang. Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19
IMAE	zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. immune-mediated adverse events)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
nccRCC	niejasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy
NE	Nieoznaczalne
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIW	Niwolumab
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite
PD	progresja choroby (ang. progressed disease)
PD-1	ang. programmed cell death protein 1
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
TKI	inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors)

TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-related adverse events)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek	13
2.3. Oceniana technologia.....	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	15
3.1. Przegląd Agencji	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	18
3.1.4. Dodatkowe informacje	26
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	28
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	29
6. Konkurencyjność cenowa	35
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	36
8. Piśmiennictwo	38
9. Załączniki	39
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	39
9.2. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.....	39

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 20 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3576.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 20.11.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/ml we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zgodnie ze zleceniem niwolumab miałby być stosowany u pacjentki w stanie ogólnym ZUBROD 1 chorej na rozsiały raka brodawkowatego nerki po leczeniu operacyjnym i progresji po terapii sunitynibem (finansowany ze środków własnych ze względu na brak możliwości kwalifikacji do programu lekowego).

Ze względu na rozpoznanie raka brodawkowatego nerkowokomórkowego pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia niwolumabem w ramach programu lekowego. W związku z tym brak jest możliwości leczenia finansowanego ze środków publicznych.

Lek Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu.

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. Rak brodawkowaty jest drugim po raku jasnokomórkowym pod względem częstości podtypem histologicznym raka nerkowokomórkowego. Makroskopowo guzy mają postać litą lub lito-torbielowatą o czerwono-brązowej barwie i wyraźnej torebce rzekomej. Mikroskopowo widoczne są brodawkowate lub cewkowo-brodawkowate struktury, ogniska wapnienia i martwicy. Wyróżnia się dwa typy raka brodawkowatego nerki – podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2.

Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród 3 głównych typów histologicznych raka nerki najczęstszy jest typ jasnokomórkowy (80-90%) przypadków, rak brodawkowaty (10-15% przypadków) i typ chromofobny (4-5% przypadków).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii niwolumabem w II linii leczenia pacjentów chorych na raka brodawkowatego.

Stanowiska ekspertów klinicznych uzyskane w ramach prac nad raportami dotyczącymi leku Afinitor we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem oraz Sutent we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu wskazują jednoznacznie, iż skutkiem zaawansowanego raka nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w populacji pacjentów z rakiem brodawkowatym nerki.

Do niniejszej analizy włączono trzy badania jednoramienne, w tym jedno prospektywne (Vogelzang 2020 – faza IIIb/IV badania CheckMate 374) oraz dwa retrospektywne (Chahoud 2019 i Koshkin 2018), których celem była ocena efektywności niwolumabu u pacjentów z zaawansowanym, niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, tym pacjentów z rozpoznaniem raka brodawkowatego.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatora do analizy włączono 3 badania retrospektywne Cambell 2018 (I i kolejne linie leczenia), Chanza 2019 (różne linie leczenia) i Prisciandaro 2019 (co najmniej II linia leczenia) przeprowadzone u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym.

Skuteczność niwolumabu

W badaniu Vogelzang 2020 nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS, PFS oraz oceny jakości życia dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym. W populacji całkowitej badania, w tym 24/44 (54,5%) chorych na raka brodawkowego, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 16,3 mies. (95%CI: 9,2; NE¹). Natomiast medianę PFS oszacowano na poziomie 2,2 miesiące (95%CI: 1,8; 5,4). Po 100 dniach leczenia odnotowano wzrost ogólnej wartości wyników uzyskanych za pomocą kwestionariuszy EQ-5D VAS oraz kwestionariusza FKSI-19 względem wartości wyjściowych².

Odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/22 (9%) pacjentów i 9/22 (41%) pacjentów z rakiem brodawkowatym, u których możliwa była ocena odpowiedzi. Progresję choroby stwierdzono u 11/22 (50%) pacjentów. Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej w analizowanej subpopulacji.

W badaniu Chahoud 2019 odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym raportowano w zakresie przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,6 miesiąca (95% CI: 3,2; nie osiągnięto) w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 1., natomiast w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2. nie została osiągnięta (95% CI: 15,4; nie osiągnięto). Natomiast mediana PFS w grupie pacjentów z rakiem nerki brodawkowatym typu 1. oraz typu 2. wyniosła odpowiednio 3,1 mies. (95% CI: 2,23; nie osiągnięto) oraz 9,7 mies. (95% CI: 4,7; nie osiągnięto).

Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 10 pacjentów z rakiem brodawkowatym. Odpowiedź częściową uzyskano u jednego pacjenta z rakiem brodawkowatym typu 1. (1/10, 1%). U 5/10 (50%) pacjentów wykazano stabilizację choroby po 6 miesiącach leczenia niwolumabem (1 pacjent z rakiem brodawkowatym typu 1. oraz 4 pacjentów z typu 2.). Progresję choroby stwierdzono u 3/10 (30%) pacjentów (dwóch z rakiem typu 1. i jeden z rakiem typu 2.).

W populacji całkowitej uwzględnionej w badaniu Koshkin 2018 (w tym 16/41 (39%) chorych na raka brodawkowego), mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Natomiast mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca (95% CI: 1,9; 5,0).

Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 14 pacjentów z rakiem brodawkowatym. Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej w analizowanej subpopulacji. Natomiast odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/14 (14%) i 3/14 (21%) pacjentów. Progresję choroby stwierdzono u 9/14 (64%) pacjentów.

Bezpieczeństwo niwolumabu

We włączonych badaniach nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

W badaniu Vogelzang 2020 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o wysokim stopniu nasilenia wymagających zastosowania leczenia immunomodulującego (IMAE) związanych z zastosowanym leczeniem. IMAE związane z terapią (niezależnie od stopnia nasilenia) obejmowały: niedoczynność tarczycy/zapalenie tarczycy (3/44, 96,8%), nadczynność tarczycy (2/44 (4,5%)), wysypkę (2/44 (4,5%)), zapalenie przysadki (1/44 (2,3%)) i zapalenie nerek/dysfunkcję nerek (1 (2,3%)).

U 7,5% (n=3/40) pacjentów analizowanych w badaniu Chahoud 2019 odnotowano zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego w stopniu 3., związane z leczeniem, z czego u dwóch pacjentów stwierdzono zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, a u jednego pacjenta zapalenie płuc.

W badaniu Koshkin 2018 zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem (TRAE) odnotowano u 37% (15/41) pacjentów. Konieczność przerwania terapii raportowano ogółem u 31/41 (76%) pacjentów, w tym u 25 (81%) ze względu na progresję choroby i u 6 (19%) z powodu nietolerancji leczenia. Najczęstsze działania TRAE obejmowały (odnotowane u > 5% leczonych pacjentów): zmęczenie/złe samopoczucie (12%, 5 pacjentów), gorączkę (10%, 4 pacjentów), wysypkę/toksyczność skórą (10%, 4 pacjentów) i niedoczynność tarczycy (7%, 3 pacjentów).

Skuteczność kabozantynibu

W badaniu Campbell 2018 nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS, PFS oraz oceny jakości życia dla subpopulacji pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego dla całej populacji badania wyniosła 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4), a dla przeżycia wolnego od progresji choroby 8,6 mies. (95% CI: 6,1; 14,7). Spośród 28 pacjentów,

¹ NE – nieoznaczalne (ang. not estimable)

² w publikacji nie podano informacji czy różnice obserwowane w zakresie poprawy jakości życia osiągnęły istotność statystyczną lub istotność kliniczną

u których istniała możliwość oceny choroby u 4 (14,3%) wystąpiła odpowiedź częściowa (u 2 z rakiem brodawkowatym), u 18 (64,2%) odnotowano chorobę stabilną, natomiast u 6 (21,4%) wystąpiła progresja choroby.

W badaniu Chanza 2018 mediana przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej wyniosła 12 miesięcy (95% CI: 9,2; 17,0). Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z brodawkowatym rakiem nerki (bez względu na linię leczenia) w 12 miesiącu terapii wyniosło 46% (95% CI: 31; 60). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w całej populacji badanej wyniosła 7,0 mies. (95%CI: 5,7; 9,0). W badaniu oceniono również czas do niepowodzenia leczenia w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym, który wyniósł 6,9 mies. (95% CI: 4,6; 10,1). Ogólną odpowiedź na leczenie, ocenianą przez badacza, odnotowano u 18 z 66 pacjentów z rakiem brodawkowatym (27% (95%CI: 17; 40).

W momencie analizy przeprowadzonej przez autorów badania Prisiandaro 2019 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a roczne przeżycie całkowite wyniosło około 60%, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,83 mies. (zakres: 0,4-13,4). Odpowiedź częściową i stabilizację choroby w badaniu odnotowano u takiej samej liczby pacjentów – 6 (35%), natomiast progresja wystąpiła u 5 osób. U pacjentów z chorobą stabilną i progresją mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 5,67 mies.

Bezpieczeństwo kabozantynibu

W badaniu Campbell 2018 u 17 osób wystąpiła konieczność zredukowania dawki leku. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: zmęczenie (63%), biegunka (57%), zespół ręka-stopa (37%), nadciśnienie (30%), spadek masy ciała/anoreksja (27%), nudności (23%), zapalenie błon śluzowych (13%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3./4. były: zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%), zespół ręka-stopa (7%), nadciśnienie (7%), oraz białkomocz nerczycowy (7%).

Podczas trwania badania Chanza 2018 zmarło 69 osób – żaden ze zgonów nie był związany z toksycznością kabozantynibu. Pięciu pacjentów (7%) przerwało leczenie kabozantynibem z powodu jego toksyczności. U 51 pacjentów (46%) zmniejszono dawkę leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u 44 pacjentów (39%) konieczne było czasowe lub trwałe zaprzestanie podawania kabozantynibu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów były: zmęczenie, biegunka, toksyczność skórna, nudności, nadciśnienie, transaminazemia, zapalenie błon śluzowych, niedoczynność tarczycy, wymioty oraz trombocytopenia.

W badaniu Prisciandaro 2019 zmarło 5 pacjentów. Konieczność redukcja dawki kabozantynibu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiła u 8 (47%) pacjentów. Zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do redukcji dawki leku były zdarzenia 3. stopnia: wzrost poziomu aminotransferazy, biegunka i słabość.

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia, biegunka, zwiększenie poziomu aminotransferaz, zapalenie błon śluzowych, zespół ręka-stopa, niedoczynność tarczycy, nudności oraz nadciśnienie. Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością.

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 41% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były: biegunka i astenia – po 11% pacjentów.

Relacja korzyści zdrowotnych

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA jako pozytywna na etapie rejestracji.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesław Bal uznał wniosek za uzasadniony medycznie.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W polskich wytycznych PTOK 2020 i w europejskich wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja 2020) podkreślono, iż obecnie brak jest danych, umożliwiających sformułowanie wytycznych w zakresie leczenia II linii raków niejasnokomórkowych, w tym raka brodawkowatego nerki. Niemniej dla raka brodawkowatego akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania jasnokomórkowego raka nerki. Wytyczne w II linii leczenia raka jasnokomórkowego zalecają, aby chorzy, uprzednio leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej otrzymali kabozantynib (I, A) lub aksytynib (I, B) albo niwolumab (I, A). Aksytynib, należący do tej samej grupy leków co kabozantynib – inhibitory kinazy tyrozynowej uzyskał jedynie kategorię rekomendacji B, i w wytycznych

Europejskich wymieniany jest jako leczenie alternatywne dla dwóch ww. substancji, stąd został wykluczony z grona potencjalnych komparatorów dla niwolumabu.

Wytyczne NCCN 2020 w ramach zaleceń dla nawrotowego lub IV stopnia zaawansowania raka niejasnokomórkowego nie wskazują na odrębność postępowania w przypadku raka brodawkowatego. Jako terapie preferowane w raku niejasnokomórkowym wskazują one udział w badaniach klinicznych lub sunitynib, który został zastosowany u pacjentki, której dotyczy wniosek. Jako inne technologie rekomendowane wytyczne wymieniają natomiast kabozantynib, ewerolimus i lenwatynib + ewerolimus. Biorąc pod uwagę odmienność podejścia zaprezentowanego w wytycznych amerykańskich w porównaniu do wytycznych polskich i europejskich, które przedstawiają praktykę i doświadczenia polskich i europejskich klinicystów, terapie zalecane ogólnie w terapii raka niejasnokomórkowego nie były rozważane jako terapie alternatywne dla niwolumabu stosowanego w raku brodawkowatym.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Obecnie w Polsce obowiązuje program lekowy B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10:C64)”, w ramach którego pacjenci są kwalifikowani do wnioskowanej terapii II linii oraz do terapii kabozantynibem niemniej kryterium włączenia do programu stanowi rozpoznanie raka jasnokomórkowego, w związku z czym pacjentka nie kwalifikuje się do rozpoczęcia leczenia tymi substancjami czynnymi w ramach refundacji.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż w analizowanym wskazaniu alternatywą dla stosowania niwolumabu jest kabozantynib.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia MZ wskazano, że łączny koszt 3-mies. terapii niwolumabem (12 fiolek po 10 ml oraz 6 fiolek po 4 ml produktu wg zlecenia MZ) wyniesie ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ (96,6 tys. PLN brutto).

Jako terapie alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto kabozantynib (produkt leczniczy Cabometyx). Koszt 3-mies. terapii przy zastosowaniu leku Cabometyx oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ to ok. 89,0 tys. PLN brutto.

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

Na podstawie danych epidemiologicznych przedstawionych w wytycznych PTOK 2020 przyjęto, iż 80% raków nerek stanowi rak jasnokomórkowy, natomiast spośród raków niejasnokomórkowych (pozostałe 20%) 80% stanowią raki brodawkowate. Liczbę pacjentów z rakiem brodawkowatym oszacowano wykorzystując proporcję pomiędzy zachorowaniami na powyższe nowotwory. Biorąc pod uwagę, iż 1982 pacjentów stanowi 80% chorych, oszacowano, iż populacja pacjentów z rakiem brodawkowatym w Polsce obejmuje ok. 385 osób.

Jednocześnie biorąc pod uwagę opinię Konsultanta Wojewódzkiego – dr Michała Wiśniewskiego przekazaną w rozmowie telefonicznej w ramach prac nad raportem OT.422.96.2020 (Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia), przyjęto iż liczba pacjentów leczonych w II linii leczenia będzie zbliżona do liczby pacjentów leczonych w I linii.

Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6.

W przypadku przyjęcia, iż wszyscy pacjenci (385 osób) w przypadku pozytywnej decyzji MZ będą stosowali analizowaną technologię lekową przez 3 miesiące koszt terapii brutto, przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniósłby ok. ██████████. Tożsamy koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia MZ wyniósłby 37,19 mln PLN.

Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię lekiem Cabometyx 385 pacjentów wyniosą ok. 34,26 mln PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Należy podkreślić, iż obliczenia w scenariuszu maksymalnym mają na celu określenie górnego zakresu potencjalnych wydatków związanych refundacją niwolumabu w ocenianym wskazaniu. Z związku z tym, powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewności dotyczące liczby pacjentów oraz czasu trwania leczenia. Ponadto, należy zauważyć, iż w obliczeniach dla komparatora uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast realna cena uwzględniająca ewentualny mechanizm podziału ryzyka może być niższa.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 20 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3576.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 20.11.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/ml

we wskazaniu: rak brodawkowaty nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Terapia prowadzona po niepowodzeniu sunitynibu.

W załączniku do zlecenia doprecyzowano, iż wniosek dotyczy pacjentki w dobrym stanie ogólnym – ZUBROD 1, u której występuje rak nerki prawej – carcinoma papillare nephrogenes. Rak był operowany we wrześniu 2017 r., a w listopadzie 2018 r. doszło do rozsiewu do łoża pooperacyjnej oraz powłok jamy brzusznej. Pacjentka leczona była sunitynibem sfinansowanym ze środków własnych od grudnia 2018 r. do czerwca 2020 r. (ze względu na rozpoznanie raka brodawkowatego brak możliwości leczenia w ramach programu lekowego).

W sierpniu 2020 r. doszło do progresji choroby i rozsiewu do kośćca.

Ze względu na rozpoznanie raka brodawkowatego nerkowokomórkowego pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia niwolumabem w ramach programu lekowego. W związku z tym brak jest możliwości leczenia finansowanego ze środków publicznych.

W załączeniu do zlecenia przedstawiono opinię, iż niwolumab jest zarejestrowany w raku nerkowokomórkowym bez uwzględnienia jego podtypu. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym PTOK sugerują stosowanie w raku brodawkowatym algorytmu leczenia stosowanego w raku jasnokomórkowym.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesław Bal uznał wniosek za uzasadniony medycznie.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produkt leczniczy Opdivo jest refundowany m.in. w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”. Kryterium włączenia pacjentów do programu jest histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym.

Produkt Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu. Podlegał natomiast wielokrotnej ocenie w ramach procedury RDTL oraz w ramach programu lekowego w innych wskazaniach obejmujących raka nerki zarówno w terapii skojarzonej, jak i w monoterapii.

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w monoterapii podlegało ocenie Agencji we wskazaniu:

- nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10 C64) – II linia leczenia (po uprzednim zastosowaniu temsyrolimusu lub innego inhibitora mTOR, u pacjenta z rakiem brodawkowatym z niekorzystnym rokowaniem) – pozytywna opinia Agencji (nr 162/2020 z dnia 7 grudnia 2020 r.)
- rozsiany rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 374/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku) i Prezesa AOTMiT (nr 104/2019 z dnia 20 listopada 2019 r.)
- rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu jako III lub kolejna linia terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 224/2019 z dnia 30 lipca 2019 r.) i Prezesa AOTMiT (nr 59/2019 z dnia 31 lipca 2019 r.)
- rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 241/2019 z dnia 15 lipca 2019 r.) i Prezesa Agencji (nr 56/2019 z dnia 18 lipca 2019 r.)
- w ramach programu lekowego "Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)" – negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 119/2016 i 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 r.) i rekomendacja Prezesa (nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 r.)

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Klasyfikacja wg ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy z wyjątkiem miedniczki nerkowej

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.

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); typ chromofobny (4-5% przypadków).

Rak brodawkowy to drugi (po raku jasnokomórkowym) pod względem częstości podtyp histologiczny raka nerkowokomórkowego. W 10% przypadków stwierdza się jednoczesowe istnienie obustronnych, wieloogniskowych zmian nowotworowych. Makroskopowo guzy mają postać litą lub lito-torbielowatą o czerwono-brązowej barwie i wyraźnej torebce rzekomej. Mikroskopowo widoczne są brodawkowate lub cewkowo-brodawkowate struktury, ogniska wapnienia i martwicy. Wyróżnia się dwa typy raka brodawkowego nerki. W typie 1 brodawki są cienkie, pokryte komórkami o jasnej cytoplazmie i małym jądrze (stopień I i II wg Fuhrmana). W typie 2 utkanie raka jest bardziej heterogenne; brodawki są grubsze, komórki mają obfitą, ziarnistą, kwasochłonną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania. Aberracje cytogenetyczne w raku brodawkowym nerki są częste i zazwyczaj dotyczą dodatkowych chromosomów lub ich fragmentów: 7, 8q, 12q, 16p, 17 i 20.

Źródło: [Fus 2015, Szczeklik 2018, PTOK 2013 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020]

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 litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, nawet w wieku 6 miesięcy.

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

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

Wśród 3 głównych typów histologicznych raka nerki najczęstszy jest typ jasnokomórkowy (80-90%) przypadków, rak brodawkowy (10-15% przypadków) i typ chromofobny (4-5% przypadków).

[Źródło: Szczeklik 2018, Nowotwory KRN 2017 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020, OT.422.51.2020]

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 u < 20%.

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

Według badania EUROCARE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki³ zdiagnozowanym w latach 2000-2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie Południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

[Źródło: Szczekliak 2018, PTOK 2013 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020, Marcos-Gragera 2015]

Źródło: OT.422.67.2020 Afinitor, OT.422.77.2020_Cabometyx

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Według stanowisk prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem skutkami następstw zaawansowanego nowotworu nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Takie samo stanowisko przedstawili eksperci ankietowani przez Agencję w ramach zlecenia dotyczącego leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu. Wszyscy eksperci: Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. dr hab. M. Krzakowski oraz Konsultanci Wojewódzcy dr n. med. E. Filipczyk-Cisaż oraz dr n. med. W. Bal wskazali, iż skutkami następstw zaawansowanego niejasnokomórkowego nowotworu nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Źródło: OT.422.67.2020 Afinitor, OT.422.51.2020 Sutent

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Opdivo]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (10 ml) Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (4 ml)
Wnioskowane wskazanie	Rak brodawkowy nerki (ICD-10:C64) – II linia leczenia
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p>

³ Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, trzecia edycja: C64-C66, C68; rak nerki (w tym cewki moczowej i moczowodu).

	<p><u>Rak nerkowokomórkowy:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Wnioskowane dawkowanie	480 mg co 4 tygodnie [^]
Droga podania	Infuzja dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące*

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

[^]dawkowanie zgodne z ChPL

*wnioskowana liczba fiolek zapewnia wystarczającą ilość leku na 3 podania

Komentarz Agencji

Zgodnie z ChPL Opdivo produkt ten jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. U analizowanego pacjenta występuje zaawansowany rak nerkowokomórkowy typu brodawkowatego z korzystnym rokowaniem. Biorąc pod uwagę fakt, iż rak ten jest podtypem raka nerkowokomórkowego, wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu we wskazaniu rak brodawkowy nerkowokomórkowy wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.11.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem brodawkowym nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu I linii leczenia z zastosowaniem sunitynibu	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Niwolumab	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niepełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania jednoramienne:

- **Prospektywne:**
 - Vogelzang 2020 – wieloośrodkowe, otwarte, IIIb/IV fazy, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem u pacjentów z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerki, raportujące odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowym w zakresie odpowiedzi na leczenie.
- **Retrospektywne:**
 - Chahoud 2019 – badanie jednoośrodkowe, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w ramach I lub kolejnych linii leczenia pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym, raportujące odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowym w zakresie przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie,
 - Koshkin 2018 – wieloośrodkowe, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, w ramach I lub kolejnych linii leczenia pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerki, raportujące odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowym w zakresie odpowiedzi na leczenie.

W ramach analizy skuteczności komparatora – kabozantynibu w analizie przytoczono wyniki trzech badań włączonych do analizy OT.422.75.2020 dotyczącej ratunkowego dostępu do leku we wskazaniu rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia (70% komponenty brodawkowej i 30% komponenty jasnokomórkowej) oraz OT.422.77.2020 dotyczącej ratunkowego dostępu do leku we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowy nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9):

- Campbell 2018 – badanie retrospektywne, jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w I lub w kolejnych liniach leczenia u pacjentów chorych na niejasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego; interwencja: kabozantynib – mediana początkowej dawki – 60 mg (zakres: 20-140 mg)/ dzień; N=30, w tym 17 osób chorych na raka brodawkowego;
- Chanza 2019 – wielośrodkowe badanie retrospektywne, kohortowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w którejkolwiek linii leczenia u pacjentów chorych na zaawansowanego niejasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego; interwencja: kabozantynib w dwóch dawkach początkowych: 60 mg i 40 mg; N=112, w tym 66 osób chorych na raka brodawkowego (n 60 = 93; n 40 = 19);
- Prisciandaro 2019 – wielośrodkowe badanie retrospektywne, jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w co najmniej II linii leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym, niejasnokomórkowym raku nerkowokomórkowym; interwencja: kabozantynib w dawkach początkowych 60 i 40 mg; N=17, w tym 12 pacjentów z rakiem brodawkowym, n 60 = 11, n 40 = 6.

W ramach niesystematycznej aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano nowszych doniesień dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatora.

Szczegółowa charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu włączonych do niniejszej analizy została przedstawiona w poniżej tabeli. Charakterystyka badań włączonych w ramieniu komparatora oraz ocena ich jakości została przedstawiona w raportach OT.422.75.2020 i OT.422.77.2020.

Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Prospektywne			
<p>Vogelzang 2020</p> <p>Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb Company</p> <p>Autorzy zadeklarowali istnienie konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe, faza IIIb/IV badania CheckMate 374</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w stałej dawce w terapii pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym, niejasnokomórkowym, rakiem nerki</p> <p><u>Interwencja:</u> niwolumab w monoterapii – 240 mg raz na 2 tyg., wlew dożylny (leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia toksyczności; maksymalny czas trwania terapii – 24 mies.)</p> <p><u>Okres obserwacji</u> (czas od rozpoczęcia leczenia do daty odcięcia danych lub śmierci): mediana 11 mies. (zakres: 0,4 – 27 mies.)</p> <p><u>Czas trwania leczenia:</u> mediana 3,3 mies. (95%CI: 2,0; 5,6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci włączeni do badania CheckMate 374 z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym, niejasnokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym (ang. non-clear cell RCC). <p><u>Całkowita Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 44</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ brodawkowy, n=24 (54,5%) • typ chromofobowy, n=7 (15,9%) • typ rdzeniasty, n=1 (2%) • niesklasyfikowany, n=8 (18,2%) • rak z cewek zbiorczych n=1 (2%) • rak związany z translokacją, n=2 (5%) • pozostałe n=1 (2%) <p><u>Liczba uprzednich terapii systemowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0, n=29 (65,9%) • 1, n=12 (27,3%) • 2, n=3 (6,8%) • 3, n=0 <p><u>Rokowanie wg skali MSKCC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzystne: n= 18 (40,9%) • Pośrednie: n=19 (43,2%) • Niekorzystne: n=7 (15,9%) <p><u>Utrata pacjentów z badania</u> Do dnia odcięcia danych – 1 maja 2018 r. wszyscy pacjenci zakończyli</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMAE (ang. immune-mediated adverse events) - zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym* <p>Eksploacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 (szczegóły przedstawiono w 9.2) • DOR – czas trwania odpowiedzi • PFS – przeżycie wolne od progresji choroby • TBP PFS – czas od progresji początkowej do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu • OS – przeżycie całkowite • Jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		leczenie (72,7% pacjentów z powodu progresji choroby).	
Retrospektywne			
<p>Chahoud 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne (informacje o pacjentach uzyskano z przeglądu kart elektronicznej dokumentacji medycznej), jednoośrodkowe, z metaanalizą dodatkowych dwóch badań (McKay 2018, Koshkin 2018)**</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu, w ramach I, II, ≥III linii terapii pacjentów z przerzutowym niejasnokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym</p> <p><u>Interwencja:</u> niwolumab[^]</p> <p>Pacjenci otrzymywali niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi celowanymi terapiami w okresie od marca 2010 do grudnia 2017 roku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przerzutowym, niejasnokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym; <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=40, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> typ brodawkowy: n=12 (30%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> typu 1: n=6 (15%) typu 2: n=6 (15%) typ chromofobowy: n=5 (12,5%) typ niesklasyfikowany: n=11 (27,5%) rak związany z translokacją Xp11.2: n=3 (7,5%) rak tubularny śluzowy i wrzecionowatokomórkowy: n=1 (2,5%) rak jasnokomórkowy ze zróżnicowaniem rabdoidalnym >20%: n=8 (20%) <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> nie ograniczono – którakolwiek linia leczenia większość pacjentów otrzymywała niwolumab jako leczenie II linii lub kolejnej n=34 (85%).</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia leczenia – 6 (15%) osób II linia leczenia – 14 (35%) osób ≥III linia leczenia – 20 (50%) osób <p><u>Rokowanie wg skali IMDC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Korzystne: n= 3 (7,5%) Pośrednie: n=29 (72,5%) Niekorzystne: n=8 (20%) <p>Wcześniejszą nefrektomię wykonano u 33 (82,5%) pacjentów.</p>	<p>Pierwszorządowe punkty końcowe oceniane w subpopulacjach według typu histologicznego i linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> CR – odpowiedź całkowita na leczenie wg RECIST 1.1 PR – odpowiedź częściowa na leczenie wg RECIST 1.1 PD – progresja choroby SD – stabilizacja choroby <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS – czas od rozpoczęcia stosowania niwolumabu do czasu zgonu lub do ostatniej obserwacji pacjentów; PFS – czas od rozpoczęcia leczenia niwolumabem do czasu progresji lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze, lub do daty ostatniej obserwacji pacjentów (dot. pacjentów, którzy żyli i nie mieli progresji choroby) ocena bezpieczeństwa
<p>Koshkin 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie zgłoszono</p> <p>Autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (ośrodki w USA).</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności klinicznej niwolumabu w leczeniu raka nerki o histologii innej niż jasnokomórkowa (tzw. raki niejasnokomórkowe)</p> <p><u>Interwencja:</u> niwolumab w monoterapii[^]</p> <p><u>Okres obserwacji</u> (okres od pierwszego podania NIW do ostatniej obserwacji lub do daty zgonu): 8,5 miesiąca (zakres: 0,6-18,4)</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> 3 miesiące (0-13,1 miesiąca)</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z histologicznie potwierdzonym przerzutowym, niejasnokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym (ang. non-clear cell RCC). <p><u>Liczba pacjentów ogółem włączonych do badania:</u> 41</p> <ul style="list-style-type: none"> typ brodawkowy, n=16 (39%) typ niesklasyfikowany, n=14 (34%) rak z cewek zbiorczych n=4 (10%) rak związany z translokacją, n=1 (2%) pozostałe n=1 (2%) <p><u>Liczba uprzednich terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 0, n=3 (8%) 1, n=25 (62%) 2, n=8 (20%) 3 lub więcej, n=4 (10%) brak danych, n=1 <p><u>Uprzednie terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> sunitynib, n=26 (63%) pazopanib, n=11 (27%) aktywinib, n=4 (10%) 	<ul style="list-style-type: none"> PFS – przeżycie wolne od progresji choroby OS – przeżycie całkowite ORR – odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST1.1 CR – odpowiedź całkowita na leczenie PR – odpowiedź częściowa na leczenie PD – progresja choroby SD – stabilizacja choroby ocena profilu bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus, n=4 (10%) • cabozantynib, n=3 (7%) • gemcytabina/cisplatyna: n=3 (7%) • karboplatyna/taksol: n=1 (2%) • sorafen b: n=1 (2%) • bewacyzumab/ewerolimus: 1 (2%) <p><u>Rokowanie wg skali IMDC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzystne: n= 8 (21%) • Pośrednie: n=25 (64%) • Niekorzystne: n=6 (15%) • Nieznane: n=2 	

*zdefiniowane jako określone zdarzenia niepożądane, w tym biegunka, zapalenie okrężnicy, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenia nerek i zaburzenia czynności nerek, wysypka, nadwrażliwość oraz zaburzenia endokrynologiczne (niewydolność nadnerczy, niedoczynność tarczycy / zapalenie tarczycy, cukrzyca, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki) o wysokim stopniu nasilenia, tj. 3./ 4. i 5. stopnia występujące ≤100 dni od czasu podania ostatniej dawki NIW, wiążące się z koniecznością zastosowania leczenia immunomodulującego (za wyjątkiem zdarzeń o charakterze endokrynologicznym);

^w publikacji nie podano szczegółowych informacji na temat schematu dawkowania niwolumabu zastosowanego w badaniu

**wyniki nie zostały przedstawione w analizie

Skróty: IMDC - Klasyfikacja rokowania wg *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Consortium*; MSKCC - Klasyfikacja rokowania wg Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Ograniczenia analizy i badań:

- Brak prospektywnych badań randomizowanych z grupą kontrolną porównujących niwolumab z aktywnym komparatorem;
- Brak raportowania we włączonych badaniach odrębnych wyników dla pacjentów z rakiem brodawkowatym nerki stosujących niwolumab wyłącznie w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii sunitynibem;
- Odrębne wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby raportowano jedynie w retrospektywnym badaniu Chahoud 2019;
- Badania włączone do przedmiotowej analizy charakteryzowały się niską liczebnością (odpowiednio 44, 40 i 41 pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerki włączonych do badań Vogelzang 2020, Chahoud 2019, Koshkin 2018). Dodatkowo, odsetek pacjentów z analizowanym rozpoznaniem, tj. rakiem brodawkowatym, wynosił odpowiednio 54,5% (24/44), 30% (12/40), 39% (16/41);
- Odrębne wyniki w zakresie OS i PFS dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym nerki raportowano jedynie w retrospektywnym badaniu Chahoud 2019;
- Brak szczegółowych informacji o dawkowaniu niwolumabu w badaniach Chahoud 2019 i Koshkin 2018;
- Punkty końcowe dotyczące skuteczności niwolumabu oceniane w ramach prospektywnego badania Vogelzang 2020 miały charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obciążone wyższym ryzykiem wystąpienia błędów;
- W badaniu Chahoud 2019, niwolumab w monoterapii otrzymywało 77,5% włączonych pacjentów, natomiast u 22,5% zastosowano niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi celowanymi terapiami;
- We włączonych badaniach niwolumab był stosowany w różnych liniach leczenia. Terapię niwolumabem w II linii leczenia zastosowano u 12/44 pacjentów (27,3%), 14/40 pacjentów (35%), 25/41 pacjentów (62%) odpowiednio w badaniach Vogelzang 2020, Chahoud 2019 oraz Koshkin 2018;
- Biorąc pod uwagę heterogeniczność populacji uwzględnionej w badaniach Vogelzang 2020, Chahoud 2019 i Koshkin 2018, znaczna część z analizowanych pacjentów nie odpowiada w pełni charakterystyce pacjenta objętego zleceniem MZ.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ

Poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowym. W przypadku braku raportowania w badaniach odrębnych danych dla tej grupy pacjentów, w celach poglądowych przedstawiono również wyniki dla populacji całkowitej włączonej do badań.

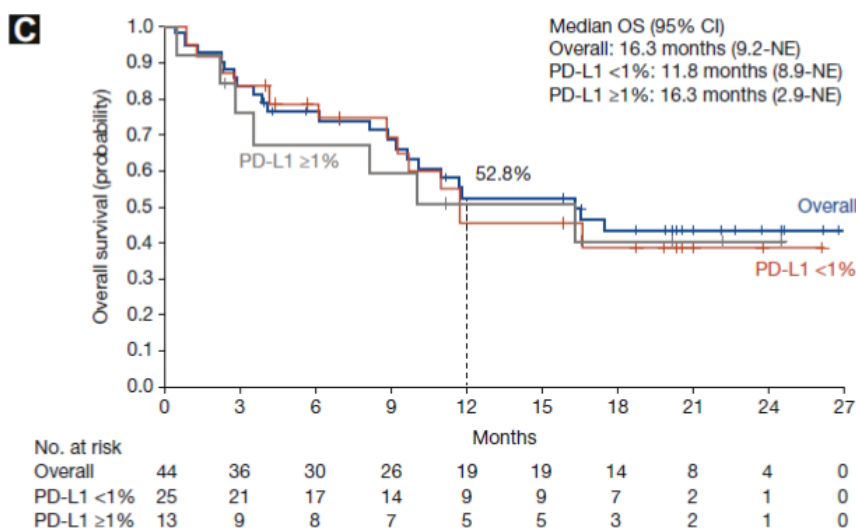
Vogelzang 2020

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS i PFS dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowym.

W populacji całkowitej włączonej do badania, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerki (w tym 54,5% osób chorych na raka brodawkowego), mediana przeżycia całkowitego wyniosła 16,3 mies. (95%CI: 9,2; NE⁴). Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia po 12 mies. wyniosło 52,8% (95% CI: 36,2; 67,0).

Szczegóły prezentuje wykres poniżej.



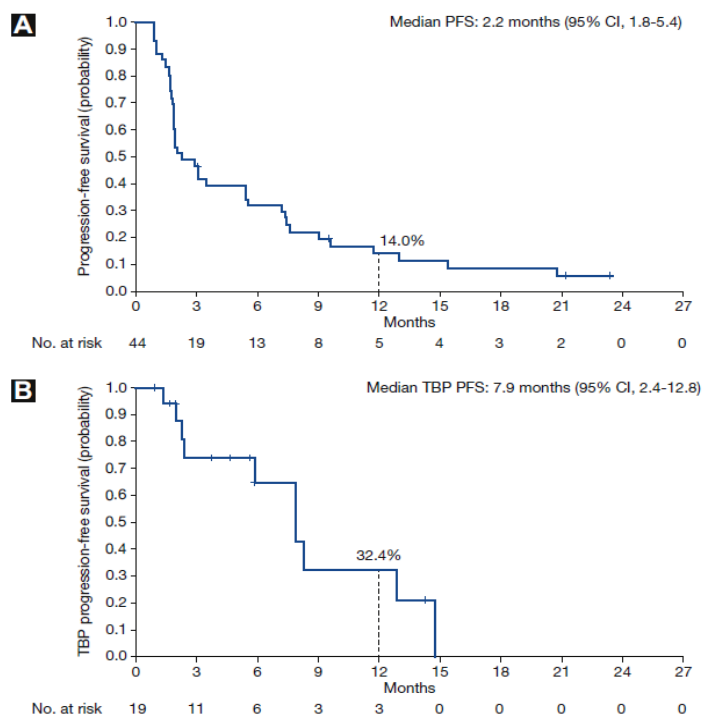
Rysunek 1. Krzywa przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z rakiem nerki o histologii innej niż jasnokomórkowa (N=44), w tym pacjentów z rakiem brodawkowym (n=24) (Vogelzang 2020)

Medianę przeżycia wolnego od progresji choroby oszacowano na poziomie 2,2 miesięcy (95%CI: 1,8; 5,4). Szacowane prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia wolnego od progresji wyniosło 14% (95% CI: 5,4; 26,5).

19 pacjentów było leczonych pomimo początkowej progresji choroby zdiagnozowanej wg kryteriów RECIST v 1.1. Mediana czasu od początkowej progresji do kolejnej progresji lub zgonu wyniosła w tej grupie pacjentów 7,9 mies. (95% CI: 2,4; 12,8). Prawdopodobieństwo 12 mies. przeżycia wyniosło w tej grupie 32,4% (95% CI: 8,3; 60,0). W chwili odcięcia danych 7 z powyższych pacjentów otrzymywało terapię kolejnej linii.

Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.

⁴ NE – nieznaczące (ang. not estimable)



Rysunek 2. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (wykres A) i czas od progresji początkowej do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (wykres B) w populacji pacjentów z rakiem nerki o histologii innej niż jasnokomórkowa (N=44) (Vogrizang 2020)

Odpowiedź na leczenie

Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej w subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym. Odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/22 (9%) pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi i 9/22 (41%). Progresję choroby stwierdzono u 11/22 (50%) pacjentów.

Jakość życia

W badaniu nie raportowano odrębnych danych dotyczących jakości życia dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym.

Jakość życia została oceniona w populacji ogólnej włączonej do badania na podstawie kwestionariuszy EQ-5D⁵ oraz FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19)⁶. Wskaźnik wypełnień kwestionariusza w czasie 100 tyg. był wyższy niż 85%.

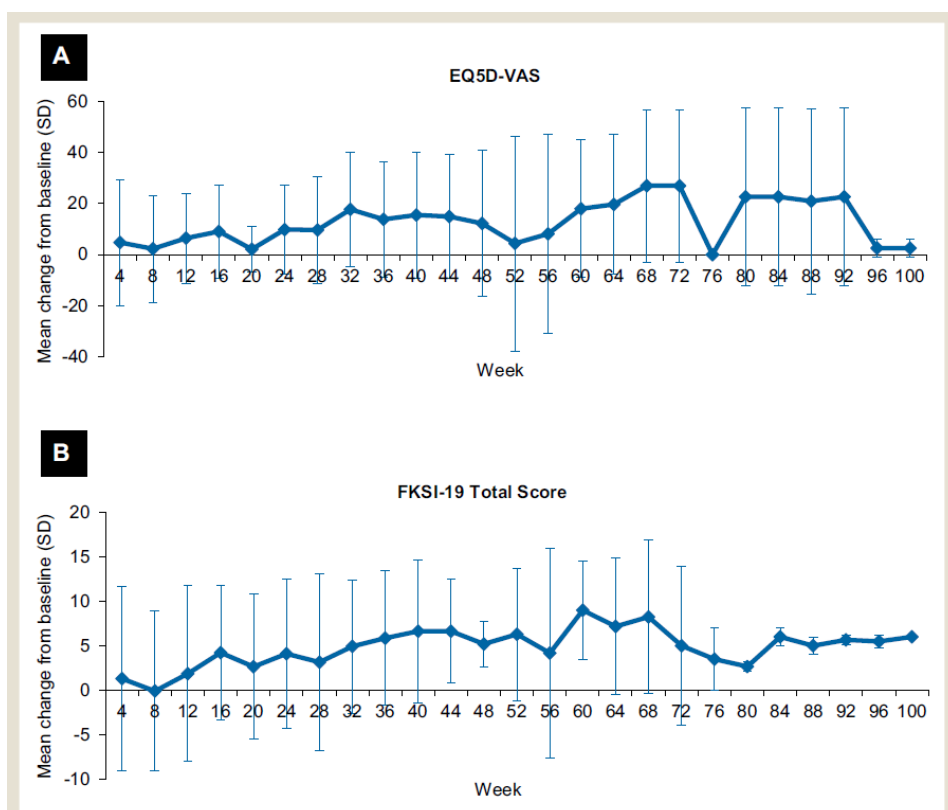
Po 100 dniach leczenia odnotowano wzrost ogólnej wartości wyników uzyskanych za pomocą kwestionariuszy EQ-5D VAS oraz kwestionariusza FKSI-19 względem wartości wyjściowych.

Wskazano również na ogólną poprawę wyników w odniesieniu do trzech podskal kwestionariusza FKSI-19 –stanu emocjonalnego i objawów fizykalnych związanych z przebiegiem choroby oraz stanu czynnościowego/funkcjonalnego. Poprawy nie odnotowano w podskali oceniającej poprawę jakości życia związanej z występowaniem skutków ubocznych leczenia (ang. treatment side effect).

Uwaga analityków: w publikacji nie podano informacji czy różnice obserwowane w zakresie poprawy jakości życia osiągnęły istotność statystyczną lub istotność kliniczną.

⁵ EQ-5D – ang. *EurQol-5 Dimension health status* – jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykle, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ 5D -3L za pomocą 3-stopniowej skali. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-utility index), który przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 0 oznacza śmierć, a 1 oznacza pełne zdrowie. Jednakże istnieją również stany zdrowia o wartości utility mniejszej od 0. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

⁶ FKSI-19 – ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19* – Kwestionariusz FKSI-19 służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Składa się z 19 pytań, z których każde jest oceniane w skali 0–4 pkt. Większa wartość FKSI-19 odzwierciedla lepszy stan zdrowia, a zmiana istotna klinicznie to 3–5 punktów (Cella 2013)



Rysunek 3. Średnie zmiany liczby punktów uzyskanych w kwestionariuszu EQ-5D-VAS (wykres A) oraz kwestionariuszu FKSI-19 (wykres B) (Vogelzang 2020)

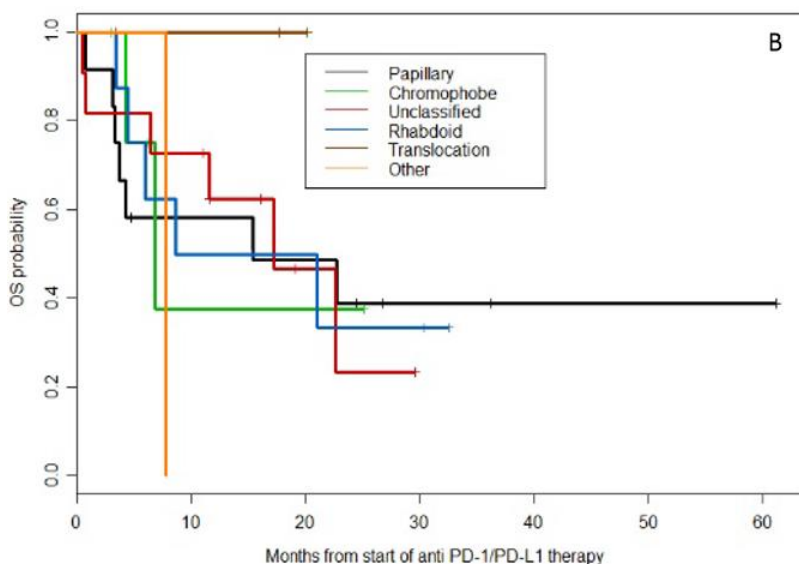
Badania retrospektywne

Chahoud 2019

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,6 miesiąca (95% CI: 3,2; nie osiągnięto) w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 1., natomiast w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2. nie została osiągnięta (95% CI: 15,4; nie osiągnięto). Przeżycie całkowite w 12 mies. terapii wyniosło 33,3% (95% CI: 10,8; 100) w grupie z rakiem brodawkowatym typu 1. oraz 83,3% (95% CI: 58,3; 100) w grupie z rakiem brodawkowatym typu 2.

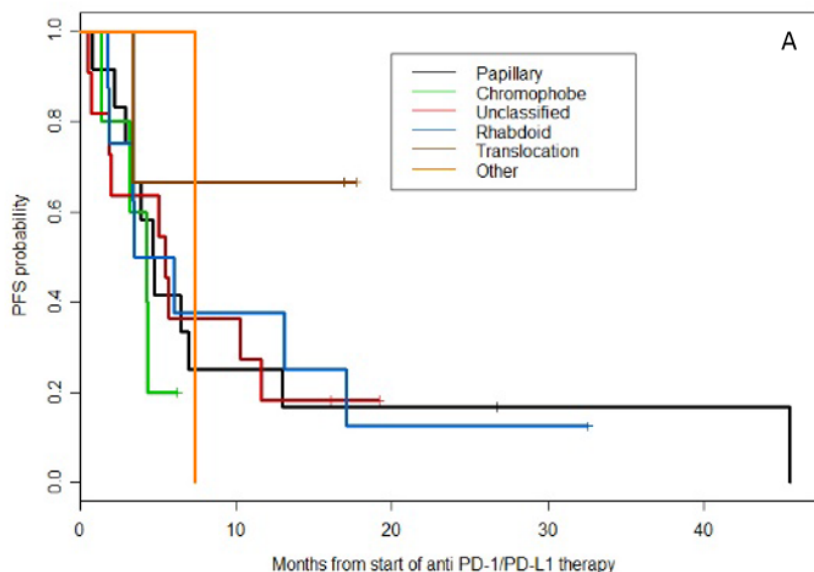
Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 4. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) pacjentów z niejasnokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym wg typu histologicznego (Chahoud 2019)

Mediana przeżycia bez progresji choroby w grupie pacjentów z rakiem nerki brodawkowatym typu 1. wyniosła 3,1 mies. (95% CI: 2,23; nie osiągnięto), natomiast w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2. wyniosła 9,7 mies. (95% CI: 4,7; nie osiągnięto).

Prawdopodobieństwo przeżycia roku bez progresji choroby nie zostało oszacowane w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 1., natomiast w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2. wyniosło 50% (95% CI: 22,5; 100)



Rysunek 5. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów z niejasnokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym wg typu histologicznego (Chahoud 2019)

W publikacji przedstawiono również dane dla subpopulacji pacjentów otrzymujących niwolumab jako leczenie systemowe drugiej linii (niezależnie od linii leczenia). Mediany OS i PFS w powyższej subpopulacji wyniosły odpowiednio 22,7 miesiąca (95% CI: 11; NE) oraz 5,6 miesiąca (95%CI: 3,93; NE).

Prawdopodobieństwo przeżycia roku oszacowano na poziomie 68% (95% CI: 46,3; 100). Natomiast roczne prawdopodobieństwo przeżycia roku bez progresji wynosiło 25,7% (95%CI: 10,1; 6,56).

W publikacji Chahoud 2019 przedstawiono również dane dla subpopulacji pacjentów otrzymujących niwolumab jako leczenie systemowe drugiej linii, niezależnie od typu histologicznego (14/40 pacjentów włączonych do badania).

Mediany OS i PFS w powyższej subpopulacji wyniosły odpowiednio 22,7 miesiąca (95% CI: 11; NE) oraz 5,6 miesiąca (95% CI: 3,93; NE). Prawdopodobieństwo przeżycia roku oszacowano na poziomie 68% (95% CI 46,3; 100). Natomiast roczne prawdopodobieństwo PFS wynosiło 25,7% (95%CI: 10,1; 6,56).

Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 11/14 pacjentów. Wystąpienie odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej odnotowano odpowiednio u 1/11 (9%) pacjentów i 2/11 (18,3%). Stabilizację choroby obserwowano u 3/11 (27,3%). Progresję choroby stwierdzono u 1/11 (9%) pacjentów.

Odpowiedź na leczenie

Spośród 40 pacjentów włączonych do badania, 12 pacjentów miało raka niejasnokomórkowego nerki typu brodawkowatego, u 10 pacjentów możliwa było ocena odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź częściową na leczenie uzyskano u jednego pacjenta $n=1/4$ 25% (95% CI: 0,6; 80,6), (pacjent z rakiem brodawkowatym typu 1). U 5 pacjentów (1 pacjent z rakiem brodawkowatym typu 1. oraz 4 pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2.) wykazano stabilizację choroby po 6 miesiącach leczenia niwolumabem. Progresję choroby stwierdzono u 3 pacjentów (dwóch pacjentów z rakiem typu 1. i jeden z rakiem typu 2.).

Koshkin 2018

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS i PFS dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym.

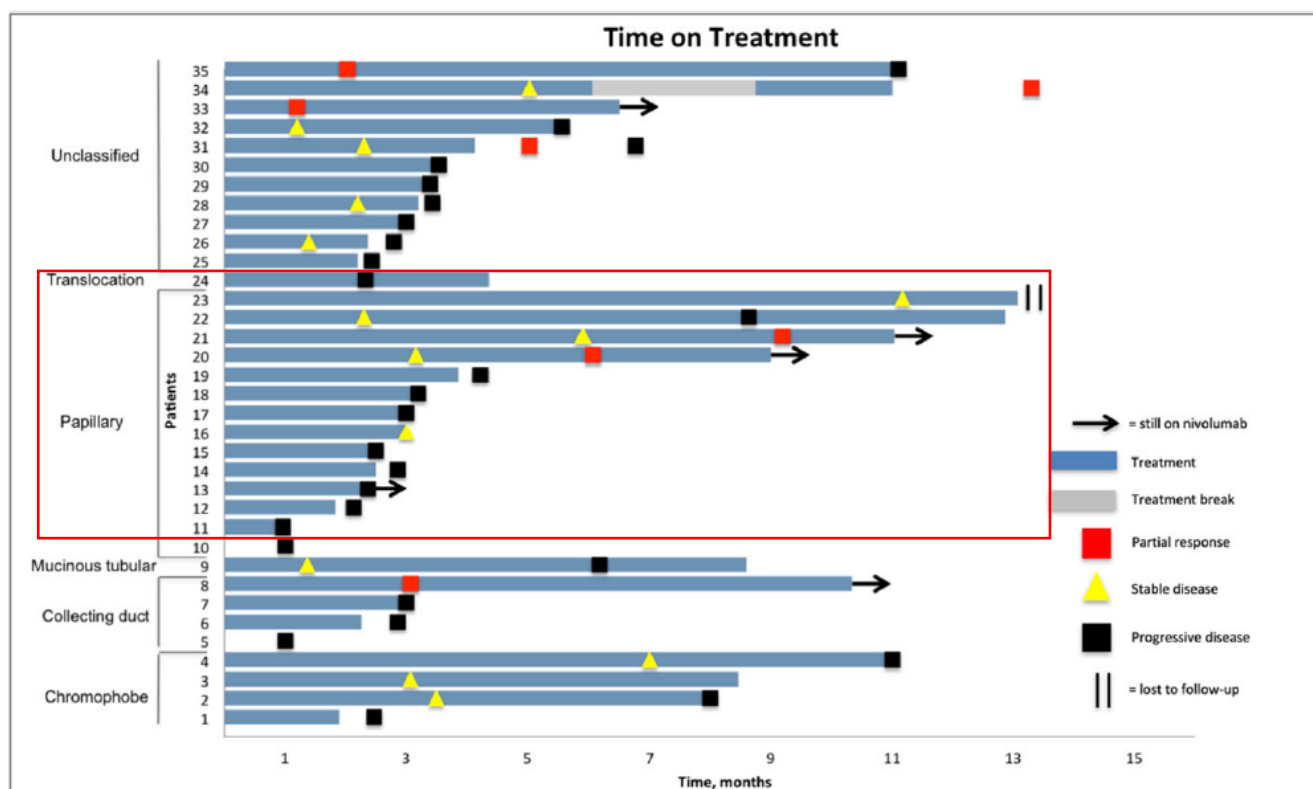
W populacji całkowitej włączonej do badania (pacjenci z niejasnokomórkowym rakiem nerki, w tym 39% z rakiem brodawkowatym) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast prawdopodobieństwo 10. mies. przeżycia oszacowano na poziomie 68%.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 3,5 miesiąca (95% CI: 1,9 – 5,0). Ogółem progresję choroby w okresie obserwacji odnotowano u 27 pacjentów, a wystąpienie zgonu u 13-tu (u 11 po udokumentowanej progresji choroby).

Odpowiedź na leczenie

Raka brodawkowatego nerki zdiagnozowano u 16/41 pacjentów włączonych do badania, w tym u 14 możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie. Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej w analizowanej subpopulacji. Odpowiedź częściową oraz stabilizację choroby odnotowano odpowiednio u 2/14 pacjentów (14%) i 3/14 (21%). Progresję choroby stwierdzono u 9/14 (64%) pacjentów.

Szczegółowy przebieg leczenia pacjentów, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie przedstawiano poniższym wykresie.



Rysunek 6. Przebieg terapii niwolumabem u 35 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (czerwoną ramką zaznaczono wyniki raportowane dla 14 pacjentów z brodawkowatym rakiem nerki) (Koshkin 2018)

BEZPIECZEŃSTWO

We włączonych badaniach nie raportowano odrębnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym. Związku z tym, poniżej przedstawiono wyniki dotyczące populacji całkowitej analizowanej w ramach badań włączonych do przedmiotowej AKL.

Vogelzang 2020

Nie raportowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMEA) o wysokim stopniu nasilenia związanych z zastosowanym leczeniem. IMAE związane z terapią (niezależnie od stopnia nasilenia) obejmowały: niedoczynność tarczycy/zapalenie tarczycy (3/44, 6,8%), nadczynność tarczycy (2/44 (4,5%)), wysypkę (2/44 (4,5%)), zapalenie przysadki (1/44 (2,3%)) i zapalenie nerek/dysfunkcję nerek (1 (2,3%)). W zależności od rodzaju zdarzenia, mediana czasu wystąpienia IMAE jakiegokolwiek stopnia wynosiła od 8,1 tygodnia (zakres: 8,1 – 8,3) dla niedoczynności lub zapalenia tarczycy do 18,7 tygodni (zakres: 7,6 – 29,9) dla wysypki.

Wśród pacjentów, u których raportowano IMAE związane z leczeniem, ustąpienie objawów obserwowano u 1 pacjenta z zapaleniem i zaburzeniem czynności nerek, natomiast pozostałe miały charakter endokrynologiczny, dlatego wymagały ciągłego stosowania leczenia (np. hormonalna terapia zastępcza). Konieczność podania glikokortykosteroidów w dużych dawkach wystąpiła u jednego pacjenta z zapaleniem przysadki mózgowej (u pacjenta rozpoczęto hormonalną terapię zastępczą i kontynuowano leczenie).

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, związane z zastosowanym leczeniem (TRAE, ang. Treatment-related adverse events) obserwowano u 33/44 (75%) pacjentów, w tym najczęściej: nudności (9 (20,5%)), zmęczenie (7 (15,9%)) i świąd (5 (11,4%)). TRAE stopnia 3. lub 4. raportowano u 6/44 (13,6%) pacjentów. W związku z wystąpieniem TRAE, u 2/44 pacjentów wystąpiła konieczność przerwania terapii (pozasercowy ból w klatce piersiowej (1 (2,3%)), osłabienie mięśni (1 (2,3%)) i zapalenie płuc (1 (2,3%)).

Chahoud 2019

W badaniu nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Stwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii.

U 7,5% (n=3/40) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego w stopniu 3., związane z leczeniem, z czego u dwóch pacjentów stwierdzono zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, a u jednego pacjenta zapalenie płuc.

Koshkin 2018

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TREA) odnotowano u 37% (15/41) pacjentów, przy tym TRAE prowadzące do hospitalizacji wystąpiły u 12% (5/41) pacjentów. Konieczność przerwania terapii raportowano ogółem u 31/41 (76%) pacjentów, w tym u 25 (81%) ze względu na progresję choroby i u 6 (19%) z powodu nietolerancji leczenia. Nie odnotowano wystąpienia zgonów uznanych za związane z terapią niwolumabem. Leczenie niwolumabem zostało odroczone lub przerwane z powodu nietolerancji terapii odpowiednio u 34% i 15% pacjentów.

Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały (odnotowane u > 5% leczonych pacjentów): zmęczenie/złe samopoczucie (12%, 5 pacjentów), gorączkę (10%, 4 pacjentów), wysypkę/toksycytność skórą (10%, 4 pacjentów) i niedoczynność tarczycy (7%, 3 pacjentów).

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych uznanych za potencjalnie związane z terapią niwolumabem obserwowano wystąpienie niewydolności oddechowej wymagającej intubacji (n=1) oraz bloku serca III stopnia (n=1). Reakcja gorączkowa 4. stopnia wymagająca hospitalizacji wystąpiła u 2 pacjentów.

SKUTECZNOŚĆ KOMPARATORA

Campbell 2018

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu nie raportowano odrębnych danych dotyczących OS i PFS dla subpopulacji pacjentów z rakiem brodawkowatym.

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu wyniosła 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4) z medianą okresu obserwacji wynoszącą dla przeżycia całkowitego 20,6 mies. (95% CI: 11,4; 28,8) od momentu rozpoczęcia podawania kabozantynibu.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,6 mies. (95% CI: 6,1; 14,7).

Odpowiedź na leczenie

Spośród 30 pacjentów włączonych do badania, 28 osób miało mierzalną chorobę. U 4/28 (14,3%) potwierdzono odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR), w tym u dwóch osób chorych na raka typu brodawkowatego. U 18 pacjentów (64,2%) odnotowano chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD), natomiast u 6 pacjentów (21,4%) wystąpiła progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD). Pięciu spośród 6 pacjentów z progresją choroby, kontynuowało terapię kabozantynibem przez okres dłuższy niż 6 miesięcy (zakres: 7-26 miesięcy) z wolnym postępowaniem choroby.

Chanza 2018

Większość pacjentów w badaniu otrzymywała kabozantynib w II (28%) lub kolejnej (53%) linii leczenia.

Tam gdzie było to możliwe przedstawiono dane dotyczące skuteczności kabozantynibu w populacji z rakiem brodawkowatym.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia całkowitego dla całej grupy badanej wyniosła 12 miesięcy (95% CI: 9,2; 17,0). Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z brodawkowatym rakiem nerki (bez względu na linię leczenia) w 12 miesiącu terapii wyniosło 46% (95% CI: 31; 60).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w całej populacji badanej wyniosła 7,0 mies. (95%CI: 5,7; 9,0). W badaniu oceniono również czas do niepowodzenia leczenia w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym, który wyniósł 6,9 mies. (95% CI: 4,6; 10,1).

Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie, ocenianą przez badacza, odnotowano u 18 z 66 pacjentów z rakiem brodawkowatym (27% (95%CI: 17; 40).

U pacjenta z brodawkowatym rakiem nerkowokomórkowym, który osiągnął odpowiedź całkowitą, 37 miesięcy przed nawrotem choroby przeprowadzono nefrektomię radykalną. Podczas leczenia I linii występowała u niego stabilizacja choroby. Leczenie to prowadzono przez 30 tygodni, do momentu konieczności usunięcia przerzutów w postaci zmian skórnych. Po 3 mies. terapii kabozantynibem, u pacjenta stwierdzono odpowiedź częściową, a po 6 miesiącach terapii pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie (cofnięcie się zmian w płucach oraz węzłach chłonnych).

Prisciandaro 2019

W badaniu nie raportowano odrębnych wyników dla podgrupy pacjentów z rakiem brodawkowatym.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W momencie analizy przeprowadzonej przez autorów badania mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a roczne przeżycie całkowite wyniosło około 60%.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,83 mies. (zakres: 0,4-13,4).

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź częściowa na leczenie (ang. *partial response*, PR), oceniana radiologicznie na podstawie kryteriów RECIST 1.1, została zaobserwowana u 6 pacjentów (35%), podobnie jak choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD), która również została zaobserwowana u 6 pacjentów (35%). Żaden z 17 obserwowanych pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie. U pozostałych 5 pacjentów (30%) odnotowano progresję choroby (ang. *progressive disease*, PD). U pacjentów z chorobą stabilną i progresją mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 5,67 miesiąca.

BEZPIECZEŃSTWO KOMPARATORA

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w badaniach bez względu na typ histologiczny raka nerki.

Campbell 2018

U 17 pacjentów odnotowano konieczność zredukowania dawki kabozantynibu ze względu na skutki uboczne (ang. *side-effects*).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: zmęczenie (63%), biegunka (57%), zespół ręka-stopa (37%), nadciśnienie (30%), spadek masy ciała/anoreksja (27%), nudności (23%), zapalenie błon śluzowych (13%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3./4. były: zmęczenie (3%), zespół ręka-stopa (7%), nadciśnienie (7%), zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna (13%) oraz białkomocz nerczycowy (7%). Inne zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. wystąpiły u 10% pacjentów.

Chanza 2018

Podczas trwania badania zmarło 69 pacjentów (63 osoby z powodu progresji choroby i 6 w czasie 1 miesiąca od zakończenia terapii kabozantynibem bez progresji choroby). Żaden ze zgonów nie był związany z toksycznością kabozantynibu.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakiegokolwiek stopnia ciężkości, związanymi z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów były: zmęczenie (58 pacjentów; 52%), biegunka (38 pacjentów; 34%), toksyczność skórna (wysypka oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (35 pacjentów, 31%), nudności (33 pacjentów; 29%), nadciśnienie (31 pacjentów; 28%), transaminazemia (24 pacjentów; 21%),

zapalenie błon śluzowych (22 pacjentów; 20%), niedoczynność tarczycy (17 pacjentów; 15%), wymioty (11 pacjentów; 10%) oraz trombocytopenia (7 pacjentów; 6%).

U 17% pacjentów (19 osób) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. stopnia ciężkości. Do najczęstszych należały: toksyczność skórna (5 pacjentów; 4%) i nadciśnienie (4 pacjentów; 4%).

Pięciu pacjentów (7%) przerwało leczenie kabozantynibem z powodu jego toksyczności. U 51 pacjentów (46%) zmniejszono dawkę leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, natomiast u 44 pacjentów (39%) konieczne było czasowe lub trwałe zaprzestanie podawania kabozantynibu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Prisciandaro 2019

Podczas trwania badania zmarło 5 pacjentów – wszyscy z powodu progresji choroby.

Konieczność redukcja dawki kabozantynibu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiła u 8 pacjentów (47%) – u większości z nich (6 osób) redukcja następowała z dawki początkowej wynoszącej 60 mg. Tylko 1 pacjent (6%) przerwał leczenie w związku ze zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z rakiem nerkowokomórkowym.

Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 94% pacjentów. Najczęstszymi były: astenia (41%), biegunka (35%), zwiększenie poziomu aminotransferaz (35%), zapalenie błon śluzowych (35%), zespół ręka-stopa (24%), niedoczynność tarczycy (24%), nudności (18%) oraz nadciśnienie (18%). Inne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane z mniejszą częstotliwością.

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 41% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były: biegunka i astenia – po 11% pacjentów.

Zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do redukcji dawki leku były zdarzenia 3. stopnia: wzrost poziomu aminotransferazy, biegunka i słabość.

3.1.4. Dodatkowe informacje

OCENIANA INTERWENCJA

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL i EMA nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa stosowania technologii lekowej Opdivo.

Odnaleziono komunikat z 2019 r. dotyczący potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka/nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Opdivo z okresu styczeń – marzec zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS, Adverse Event Reporting System).

Wśród ostrzeżeń zidentyfikowanych w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS, Adverse Event Reporting System) odnaleziono dwa komunikaty z 2017 r., w których poinformowano o potencjalnym toksycznym działaniu niwolumabu na oczy, obejmującym ryzyko ciężkiej utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki oraz ryzyku powikłań po przeszczepieniu komórek macierzystych.

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 07.12.2020]

KOMPARATOR

Informacje na podstawie ChPL Cabometyx:

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Cabometyx należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok, dystrofia, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, ból kończyn, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki odwodowe, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy.

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, nudności, zmniejszone łaknienie, zatorowość, zmęczenie, hipomagnezemia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronie URPL nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa stosowania technologii lekowej Cabometyx.

FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono komunikat z marca 2016 r. dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib w kapsułkach). Produkty lecznicze kabozantynib w tabletkach (Cabometyx) i kabozantynib w kapsułkach (Cometriq) nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie, z tego względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq (kabozantynib w kapsułkach) nie zostały przytoczone w niniejszym raporcie.

źródło: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 7.12.2020]

Odnaleziono również komunikat z 26.06.2020 r. dotyczący potencjalnych sygnałów na temat poważnego ryzyka / nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Cabometyx z okresu styczeń – marzec zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FEARS).

Stosowanie inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w tym leku Cabometyx może wiązać się z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego w postaci rozwarstwienia tętniaka i tętnicy. W związku z powyższym FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

źródło: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 7.12.2020]

EMA

Nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Cabometyx.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA jako pozytywna na etapie rejestracji.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesław Bal uznał wniosek za uzasadniony medycznie.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 24.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) <https://www.pturol.org.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/guidelines>
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <https://www.eortc.org/>
 - European Association of Urology (EAU) www.uroweb.org
- światowe:
 - The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Ze względu na dynamiczne zmiany zachodzące w standardach postępowania w nowotworach nerki, zdecydowano o włączeniu wytycznych, opublikowanych nie wcześniej niż w 2016 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: polskie PTU 2019, polskie PTOK 2020, dwa ogólnoeuropejskie EAU 2019 (aktualizacja 2020) oraz ESMO 2019 (aktualizacja 2020), a także amerykańskie NCCN 1.2021.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii chorych z niejasnokomórkowym rakiem nerki – rakiem brodawkowatym</u></p> <p><u>I linia leczenia – algorytm zgodny z zaleceniami ESMO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard: sunitynib (II, B), pazopan b (IV, C) • Opcjonalnie: ewerolimus (II, C), kabozantynib (IV, C) <p><i>Współcześnie brak jest danych, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia systemowego raków nie-ccRCC (rak niejasnokomórkowy nerki). Niemniej dla występującego najczęściej brodawkowatego RCC akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania ccRCC.</i></p> <p><u>II linia leczenia – jasnokomórkowy rak nerki</u></p> <p>Lekami z wyboru w drugiej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki są kabozantynib i niwolumab (I, A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali inhibitor wielokinazowy (sunitynib, pazopanib), w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (I, A) lub niwolumab (I, A); • Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali niwolumab z ipilimumabem, w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (III, B) lub aksytynib (IV, B) • U chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali skojarzenie immunoterapii i inhibitora kinazy tyrozynowej, w drugiej linii można rozważyć zastosowanie innego TKI (jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu (IV, C). • Zastosowanie kabozantynibu w drugiej linii leczenia wiąże się z najmniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii (I, C). <p>Rysunek poniżej prezentuje zalecenia PTOK dotyczące postępowania w jasnokomórkowym raku nerki w przypadku korzystnego rokowania.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div data-bbox="432 286 869 801" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Rokowanie korzystne] --> B[Sunitynib (I, A) Pazopanib (I, A)] B --> C[Kabozantynib (I, A) Aksytynib (I, B)] B --> D[Niwolumab (I, A)] </pre> </div> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie</p>
PTU 2019 (Polska)	<p><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU z 2018 r.</u></p> <p><u>Wytyczne dotyczące pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</u></p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarnej i wielokierunkowej.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, niwolumab interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitin b, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozan b) oraz inhibitorami mTOR (temsirolimus, everolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> nie wskazano</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> nie wskazano</p>
EAU 2019, aktualizacja 2020 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do terapii możliwych do zastosowania w przerzutowym brodawkowatym raku nerki.</p> <p><u>Leczenie raka niejasnokomórkowego z przerzutami (non-ccmRCC)</u></p> <p>Nie przeprowadzono jak dotychczas żadnych badań III fazy z udziałem pacjentów z nccmRCC. Rozszerzone programy dostępu jak również analiza subpopulacji z badań RCC sugerują, że wyniki leczenia terapią celowaną dla tych pacjentów są gorsze niż w przypadku ccRCC. Leczenie celowane w nccmRCC koncentrowało się na temsirolimisie, everolimisie, sorafenibie, sunitynibie i pembrolizumabie.</p> <p>Najczęstsze podtypy raka niejasnokomórkowego to brodawkowate RCC typu I i inne niż typu I. Istnieją małe jednoramienne badania dotyczące sunitynibu i ewerolimusu. Badanie obu typów raka brodawkowatego leczonych ewerolimusem (RAPTOR) wykazało medianę PFS wynoszącą 3,7 miesiąca w populacji ITT z medianą OS 21,0 miesięcy.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jednak randomizowane badanie II fazy ewerolimusu vs. sunitynibu (ESPN) obejmujące 27 pacjentów z rakiem brodawkowatym zostało przerwane z uwagi na brak skuteczności w zakresie PFS i OS. Ostateczne wyniki pokazały nieistotny trend na korzyść sunitynibu (6,1 vs. 4,1 miesiąca).</p> <p>W oparciu o systematyczny przegląd obejmujący analizę podgrup badań ESPN, RECORD-3 i innego badania fazy II (ASPEN), sunitynib i ewerolimus pozostają opcjami w tej populacji, z preferencją dla sunitynibu. W szczególnych przypadkach pacjenci z nccmRCC powinni być kierowani do udziału w badaniach klinicznych. Zaobserwowano co prawda skuteczność pembrolizumabu (n=165; odsetek odpowiedzi 24%, PFS 4,1 miesiąca [95% CI: 2,8-5,6 miesiąca] 72% jednoroczne OS), ale wyniki te oparto na jednoramiennym badaniu II fazy. W tej sytuacji można uwzględnić pembrolizumab ze względu na dużą niezaspokojoną potrzebę.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> 1b – rekomendacje oparte na jednym randomizowanym badaniu kontrolnym III fazy; 2b – analiza w podgrupach randomizowanego badania kontrolnego III fazy; 4 – opinia eksperta.</p>
ESMO 2019, aktualizacja 2020 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki</u></p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia II linii niejasnokomórkowego raka nerki</u></p> <p>Dane kliniczne dotyczące tych rzadkich podtypów histologicznych są ograniczone, zwykle są one wykluczone z kontrolowanych badań III fazy. Dlatego zdecydowanie zaleca się udział tych pacjentów w badaniach klinicznych. Obecne dowody opierają się głównie na małych badaniach prospektywnych i analizach podgrup z większych badań, które koncentrują się głównie na badaniu inhibitorów TKI lub mTOR. (...)</p> <p>Dostępne dane nie umożliwiają sformułowania wytycznych w zakresie postępowania po I linii terapii w przypadku raka niejasnokomórkowego. Jakkolwiek w przypadku raka brodawkowego, który należy do najczęstszych nowotworów niejasnokomórkowych, wykorzystanie algorytmu postępowania dla raka jasnokomórkowego, stanowi akceptowalną opcję.</p> <p><u>II linia leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma)</u></p> <p>Schemat postępowania został przedstawiony na rycinie poniżej.</p> <div data-bbox="395 965 1350 1541" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[ccRCC] --> B["leczenie rekomendowane: ipilimumab + niwolumab [I,A] pembrolizumab + aksytynib [I,A]"] A --> C["TKI: sunitynib [I,A] pazopanib [I,A] tivozanib [I,A] kabozantynib [II,B]"] B --> D["VEGF-TKI [III, B] ewerolimus + lenwatinib [IV, C]*"] C --> E["leczenie standardowe: niwolumab [I,A] kabozantynib [I,A]"] C --> F["leczenie alternatywne: akstytynib [II,B] ewerolimus [II,B] lenwatinib + ewerolimus [II, B]"] </pre> </div> <p>Rycina 3. I i II linia leczenia raka jasnokomórkowego o średnim i dużym ryzyku. Drugą linię leczenia oznaczono na niebiesko [Źródło: Schemat opracowano na podstawie: ESMO 2019 s. 712, ESMO 2020.1 oraz ESMO 2020.1 algorytm].*</p> <p>W wytycznych wskazano, iż jeśli tylko niwolumab jest dostępny powinien być rekomendowany. Natomiast w przypadku dostępu do kabozantyni lub niwolumabu, można zastosować którykolwiek z leków.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności; II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem popełnienia błędu lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza o dużej heterogeniczności; III – prospektywne badanie kohortowe, IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 1.2021 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p>Terapia nawrotowego lub IV stopnia zaawansowania niejasnokomórkowego raka nerki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ badanie kliniczne, ○ sunitynib • inne technologie rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib ○ ewerlimus ○ lenwatynib + ewerolimus • użyteczne w szczególnych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib ○ bewacyzumab ○ eroltynib ○ niwolumab ○ pazopanib ○ bewacyzumab + erlotyn b u wybranych pacjentów z zaawansowanym rakiem brodawkowym włączając dziedziczne mięśniaki gładkokomórkowe i raka nerkowokomórkowego ○ bewacyzumab _ ewrolimus ○ temsylolimus (kategoria 1 dla pacjentów ze złym rokowaniem i2A dla pozostałych grup ryzyka <p>U pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib (kategoria 1), ○ niwolumab (kategoria 1), ○ ipililumab + niwolumab, • inne technologie rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib (kategoria 1), ○ lenwatynib + ewerolimus (kategoria 1), ○ aksytynib + pembrolizumab, ○ ewerolimus, ○ pazopanib, ○ sunitynib, ○ aksytynib + awelumab (kategoria 3), • użyteczne w szczególnych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab lub leki biopodobne (kategoria 2B), ○ sorafenib (kategoria 2B), ○ wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B), ○ temsylolimus (kategoria 2B). <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Niektórzy autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów</i></p> <p><i><u>Siła dowodów:</u> Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p> <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej. Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p>

PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; EAU – European Association of Urology; ESMO – European Society for Medical Oncology; TKI – Inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium; VEGF – śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*); ccRCC – rak jasnokomórkowy nerki (ang. *clear cell renal cell carcinoma*).

* W przedstawionym schemacie uwzględniono aktualizacje wprowadzone w 2020 r. Ze względu na to, że 7 lutego 2020 r. w wytycznych ESMO 2019 zostały zaktualizowane rekomendacje odnoszące się I linii leczenia (patrz: ESMO 2020.1) oraz algorytm I linii leczenia dla ccRCC (patrz: ESMO 2020.1 Algorytm) wg opinii analityków przedstawiony fragment ryciny w wytycznych ESMO 2019 (s. 712) odnoszący się do II linii leczenia po zastosowaniu ipilimumabu + niwolumabu może być nieaktualny. W 2019 r. uwzględniał również ewerolimus w skojarzeniu z lenwatynibem [IV, C; MCBS 4]

Opis odnalezionych wytycznych

W polskich wytycznych PTU 2019 opracowanych na podstawie wytycznych EAU z 2018 r. odnoszących się ogólnie do raka nerkowokomórkowego wskazano, iż istotnym elementem leczenia pacjentów jest immunoterapia w tym niwolumab. Nie przedstawiono jednak sekwencji stosowania poszczególnych substancji leczniczych. W wytycznych EAU z 2019 r. (aktualizacja luty 2020 r.) również nie przedstawiono terapii rekomendowanych w II linii leczenia nowotworów niejasnokomórkowych.

Zarówno w polskich wytycznych PTOK 2020, jak i w wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja 2020) podkreślono, iż obecnie brak jest danych, umożliwiających sformułowanie wytycznych w zakresie leczenia II linii raków niejasnokomórkowych, w tym raka brodawkowatego nerki. Niemniej dla raka brodawkowatego RCC akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania ccRCC. Wytyczne w II linii leczenia raka jasnokomórkowego zalecają, aby chorzy (w przypadku wytycznych PTOK 2020 pacjenci z korzystnym rokowaniem), uprzednio leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej otrzymali kabozantynib (I, A) lub aksytynib (I, B) albo niwolumab (I, A).

W rekomendacjach NCCN 2020 u pacjentów w IV stadium zaawansowania niejasnokomórkowego raka nerki lub w przypadku nawrotu choroby zaleca się stosowanie sunitynibu lub udział w badaniach klinicznych. Jako inne technologie rekomendowane wskazuje się: kabozantynib, ewerolimus lub lenwatynib + ewerolimus. Niwolumab jest natomiast wymieniany jako użyteczny w szczególnych sytuacjach. Wytyczne nie wskazują kolejności stosowania poszczególnych terapii i nie odnoszą się do możliwości odrębnego postępowania w przypadku raka brodawkowatego.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ w analizowanym przypadku pacjentki występuje rak brodawkowaty nerkowokomórkowy, który uległ progresji i rozsiewowi do kośćca po terapii I linii z zastosowaniem sunitynibu. U pacjentki planowane jest leczenie zgodne ze schematem rekomendowanym w raku jasnokomórkowym.

Obrane podejście znajduje uzasadnienie w polskich (PTOK 2020) i europejskich ESMO 2019 (aktualizacja ESMO 2020) wytycznych, zgodnie z którymi ze względu na brak danych umożliwiających sformułowanie zaleceń w grupie pacjentów z rakiem brodawkowatym, akceptowalne jest postępowanie zgodne z wytycznymi dla raka jasnokomórkowego. W wytycznych w II linii leczenia raka jasnokomórkowego na równi zalecane są niwolumab i kabozantynib. Aksytynib, należący do tej samej grupy leków co kabozantynib – inhibitory kinazy tyrozynowej uzyskał jedynie kategorię rekomendacji B, i w wytycznych europejskich wymieniany jest jako leczenie alternatywne dla dwóch ww. substancji, stąd został wykluczony z grona potencjalnych komparatorów dla niwolumabu.

Wytyczne NCCN 2020 w ramach zaleceń dla nawrotowego lub IV stopnia zaawansowania raka niejasnokomórkowego nie wskazują na odrębność postępowania w przypadku raka brodawkowatego. Jako terapie preferowane w raku niejasnokomórkowym wskazują one udział w badaniach klinicznych lub sunitynib, który został zastosowany u pacjentki. Jako inne technologie rekomendowane wymieniają natomiast kabozantynib, ewerolimus i lenwatynib + ewerolimus. Nie wskazują jednak na kolejność stosowania poszczególnych terapii. Biorąc pod uwagę odmienność podejścia zaprezentowanego w wytycznych amerykańskich w porównaniu do wytycznych polskich i europejskich, które przedstawiają praktykę i doświadczenia polskich i europejskich klinicystów, terapie zalecane ogólnie w terapii raka niejasnokomórkowego przez wytyczne NCCN 2020 nie były rozważane jako terapie alternatywne dla niwolumabu stosowanego w raku brodawkowatym.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Obecnie w Polsce obowiązuje program lekowy B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10:C64)”, w ramach którego pacjenci są kwalifikowani do wnioskowanej terapii II linii oraz do terapii kabozantynibem. Niemniej kryterium włączenia do programu stanowi rozpoznanie raka jasnokomórkowego, w związku z czym pacjentka nie kwalifikuje się do rozpoczęcia leczenia tymi substancjami czynnymi w ramach refundacji.

Lek Cabometyx dwukrotnie podlegał ocenie Agencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego w 2020 r. Jedną z ocen dotyczyła wskazania rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia (70% komponenty brodawkowatej i 30% komponenty jasnokomórkowej). Opinia Rady Przejrzystości i Agencji w zakresie zasadności finansowania omawianej technologii była negatywna. W przypadku drugiej oceny dotyczącej wskazania: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9): zarówno Opinia Rady Przejrzystości, jak i Opinia Agencji były pozytywne.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż w analizowanym wskazaniu alternatywą dla stosowania niwolumabu jest kabozantynib.

6. Konkurencyjność cenowa

Zlecenie MZ dotyczy oceny zastosowania terapii niwolumabem przy wykorzystaniu dwóch produktów leczniczych:

- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. po 4 ml,
- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. po 10 ml.

Zgodnie ze zleceniem MZ, ceny netto opakowań zawierających jedną fiolkę po 4 ml oraz jedną fiolkę po 10 ml wynoszą odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED]. W zleceniu podano również informację, iż do przeprowadzenia 3-mies. terapii potrzebne będzie wykorzystanie 12 fiolek po 10 ml oraz 6 fiolek po 4 ml, co przekłada się na łączny koszt netto terapii w wysokości [REDACTED] PLN (koszt uwzględniający marżę hurtową). Koszt 3-miesięcznej terapii brutto oszacowany na podstawie powyższych danych wynosi [REDACTED] PLN.

Zgodnie zaś z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. (Obwieszczenie MZ) cena hurtowa brutto (CHB) opakowania 1 fiolka 4 ml wynosi 2 683,32 zł PLN, natomiast CHB opakowania 1 fiolka 10 ml, to 6 708,30 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań poszczególnych prezentacji daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości 96 599,52 PLN.

Jako terapię alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto kabozantynib (produkt leczniczy Cabometyx). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ dostępne są trzy prezentacje leku Cabometyx – tabletki powlekane à 30 mg, 40 mg lub 60 mg. Niemniej, biorąc pod uwagę schemat dawkowania kabozantynibu zalecany w leczeniu raka nerkowokomórkowego w ramach ChPL Cabometyx, tj. 60 mg raz na dobę, przyjęto, iż przeprowadzenie 3-mies. terapii obejmuje zużycie 3 opakowań leku po 30 tabl. à 60 mg (razem 90 tabl.).

Koszt jednego opakowania leku Cabometyx (tabl. powl., 60 mg, 30 szt.) na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 29 665,44 PLN brutto. Natomiast koszt 12-tygodniowej terapii to ok. 89,0 tys. PLN brutto.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej i komparatora.

Tabela 5. Koszty i ceny produktu leczniczego Opdivo oraz technologii alternatywnej w zależności od źródła danych

Źródło danych	Prezentacja leku	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Opdivo (niwolumab)				
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	1 fiol. po 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED] [#]	[REDACTED]
	1 fiol. po 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED] [#]	
Według obwieszczenia MZ (21.10.2020 r.)	1 fiol. po 4 ml	2 366,24*	2 683,32	96 599,52
	1 fiol. po 10 ml	5 915,61*	6 708,30	
Cabometyx (kabozantynib)				
Według obwieszczenia MZ (21.10.2020 r.)	60 mg, 30 tabl.	26 160,00*	29 665,44	88 996,32

[^]cena netto ze zlecenia MZ uwzględnia marżę hurtową; [#]cena obliczona na podstawie danych MZ przez Analityków Agencji; *cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z rakiem brodawkowym nerki, po niepowodzeniu terapii I linii – sunitynibem.

Ze względu na fakt, iż pacjenci z rakiem brodawkowym nie są objęci programami lekowymi (poza temsyrolimusem, ale jedynie w raku o niekorzystnym rokowaniu) nie ma możliwości określenia populacji docelowej na podstawie danych NFZ. Jednakże w celach poglądowych zdecydowano o przedstawieniu oszacowań liczebności pacjentów z rakiem brodawkowym na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem nerki leczonych w I linii leczenia w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Zgodnie z danymi NFZ, w 2019 r. w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w pierwszej linii leczenia substancjami czynnymi: temsyrolimus, pazopanib, sorafenib i sunitynib leczonych było 1926 pacjentów. Przyjęto, iż u wszystkich pacjentów występował rak jasnokomórkowy lub jego przewaga.

Na podstawie danych epidemiologicznych przedstawionych w wytycznych PTOK 2020 przyjęto, iż 80% rozpoznań raka nerki stanowi rak jasnokomórkowy, natomiast spośród raków niejasnokomórkowych (pozostałe 20%) 80% stanowią raki brodawkowe. Liczbę pacjentów z rakiem brodawkowym oszacowano wykorzystując proporcję pomiędzy zachorowaniami na powyższe nowotwory. Biorąc pod uwagę, iż 1926 pacjentów stanowi 80% chorych, oszacowano, iż populacja pacjentów z rakiem brodawkowym w Polsce obejmuje ok. 385 osób.

Jednocześnie biorąc pod uwagę opinię Konsultanta Wojewódzkiego – dr Michała Wiśniewskiego przekazaną w rozmowie telefonicznej w ramach prac nad raportem OT.422.96.2020 (Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – II linia leczenia) przyjęto, iż liczba pacjentów leczonych w II linii leczenia będzie zbliżona do liczby pacjentów leczonych w I linii.

Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6.

W przypadku przyjęcia, iż wszyscy pacjenci (385 osób) w przypadku pozytywnej decyzji MZ będą stosowali analizowaną technologię lekową przez 3 miesiące koszt terapii brutto, przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ wyniósłby ok. ██████████. Tożsamy koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia MZ wyniósłby 37,19 mln PLN.

Natomiast 3 miesięczne wydatki ponoszone na terapię lekiem Cabometyx 385 pacjentów wyniosą ok. 34,26 mln PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Oszacowanie wpływu na budżet finansowania leku Opdivo i Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu

Źródła danych	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN] – 385 pacjentów		
Opdivo fiołki 10ml i 4 ml			
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	fioł. po 4 ml	██████████	██████████
	fioł. po 10 ml	██████████	
Według obwieszczenia MZ (21.10.2020 r.)	fioł. po 4 ml	6 198 469,20	37 190 815,20
	fioł. po 10 ml	30 992 346,00	
Cabometyx tabl. powł., 60 mg, 30 szt.			
Według obwieszczenia MZ (21.10.2020 r.)	34 263 583,20		

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia stanowią scenariusz maksymalny oszacowań populacyjnych i najprawdopodobniej nie będą odpowiadały rzeczywistym wydatkom płatnika ponoszonym na refundację analizowanej technologii. Nierealistycznie założono, iż wszyscy pacjenci z rozpoznaniem raka brodawkowego mają rokowanie korzystne i w I linii zastosują inhibitory TKI, po których zalecanymi terapiami jest niwolumab, kabozantynib i aksytynib. Również konserwatywnie założono, iż wszyscy pacjenci będą stosowali niwolumab w II linii terapii. Ograniczenie niniejszych oszacowań stanowi również niepewność dotycząca czasu trwania terapii – analiza obejmuje jedynie okres 3 mies.

Dodatkowo przeprowadzone oszacowania uwzględniające cenę z Obwieszczenia MZ nie odzwierciedlają rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na istniejące umowy podziału ryzyka. Ponadto, należy zauważyć, iż w obliczeniach dla komparatora uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast realna cena uwzględniająca ewentualny mechanizm podziału ryzyka może być niższa.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Chahoud 2019 Chahoud J. et al., Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis, *The Oncologist* 2019; 24:1–7
- Koshkin 2018 Koshkin V. et al., Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2018, 6:9, DOI 10.1186/s40425-018-0319-9
- Vogelzang 2020 Vogelzang N. et al., Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced NoneClear Cell Renal Cell Carcinoma: Results From the Phase IIb/IV CheckMate 374 Study, *Clinical Genitourinary Cancer*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.05.006>
- Campbell 2018 Campbell M.T. et al., Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cel carcinoma: A retrospective analysis
- Chanza 2019 Chanza M.N. et al., Cabozantin b in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study, *Lancet Oncol* 2019, published on-line: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30907-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30907-0), *European Journal of Cancer* 104(2018) 188-194, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.014>
- Prisciandaro 2019 Prisciandaro M. et al., Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma Real-world Data From an Italian Managed Access Program, *Am J Clin Oncol* 2019;42:42–45

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2020 Wysocki J. P. et. Al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym
- PTU 2019 Nowotwór złośliwy nerki, rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, [http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20\(1\).pdf](http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf), (DATA DOSTĘPU: 29.09.2020 r.)
- EAU 2019 European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update, *European Association of Urology*, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>
- ESMO 2019 Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 30: 706–720, 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz056
- NCCN 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (DATA DOSTĘPU: 29.09.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Opdivo Charakterystyka Produktów Leczniczych Opdivo (dostęp 26.11.2020 r.)
- Fus 2015 Fus Ł. Morfologia wariantów histopatologicznych raka nerkowokomórkowego i ich wpływ na terapię. *Przegląd Urologiczny*. 2015/1, 89:45-48. <http://www.przegląd-urologiczny.pl/arttykul.php?2755> [dostęp: 26.11.2020]
- OT.422.77.20 20 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/155/RPT/155_OT.422.77.2020_Cabometyx_kabozantynib_C6_4.9_BIP.pdf
- Szczeklik 2017 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, *Medycyna Praktyczna*, 2017

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 23.11.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	((((nivolumab) OR (nivolumab[MeSH Terms])) OR (opdivo)) OR (opdivo[MeSH Terms])) AND (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms])) AND (non-clear OR papillary)) OR (non-ccRCC))	50
15	((nivolumab) OR (nivolumab[MeSH Terms])) OR (opdivo) OR (opdivo[MeSH Terms])	5 737
14	opdivo[MeSH Terms]	2 716
13	opdivo	5 737
12	nivolumab[MeSH Terms]	2 716
11	nivolumab	5 732
10	((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms])) AND (non-clear OR papillary)) OR (non-ccRCC)	5 661
9	non-ccRCC	64
8	((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms])) AND (non-clear OR papillary))	5 638
7	non-clear OR papillary	70 002
6	((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]))	223 811
5	Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]	33 756
4	RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid	59 879
3	((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas))	218 799
2	renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas	1 153 158
1	carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours	4 803 230

9.2. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi w odniesieniu do zmian mierzalnych i niemierzalnych.

Tabela 1. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Ocena na podstawie zmian mierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10mm

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmian
Ocena na podstawie zmian niemierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
Progresja choroby (PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
Nie całkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD)	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

Tabela 2. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST 1.1.

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
Całkowita odpowiedź (CR)	CR	CR	Nie
Częściowa odpowiedź (PR)	CR lub PR	n-CR n-PD	Nie
	PR	n-PD	Nie
Stabilizacja choroby (SD)	SD	n-PD	Nie
Progresja choroby (PD)	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak

Skróty: całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD)