



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Opdivo (niwolumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
w zakresie III linii leczenia
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.61.2021

Data ukończenia: 27.01.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) 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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CTCAE	powszechna terminologia kryteriów dla zdarzeń niepożądanych (ang. common terminology criteria for adverse events)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	kwestionariusz Europejskiej Organizacji ds. Badań I Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer)
EVE	ewerolimus
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FKSI-DRS	kwestionariusz jakości życia stosowany u chorych z rakiem nerki (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat analysis)
IVRS	Interaktywny System Odpowiedzi Głosowych (ang. Interactive Voice Response System)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPS	skala Karnofskiego (ang. Karnofsky Performance Scale)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MHRA	Agencja Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (Medicines and Healthcare Products Regulatory)
MSKCC	klasyfikacja leczenia nowotworów Memorial Sloan-Kettering (ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

N	liczebność grupy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. Number Needed to Harm)
NNT	liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall survival)
PD-1	białko programowanej śmierci komórkowej-1 (ang. programmed cell death protein -1)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 71)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
Skala ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment Related Adverse Events)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie organizacji pacjenckich	27
3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	48
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	73
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.12.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3509.2021.15.KKL
PLR.4500.3508.2021.17.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518,
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501,
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD- 10 C64)” w zakresie III linii leczenia
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ████████ PLN (Opdivo 100 mg)
 - ████████ PLN (Opdivo 40 mg)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2 grudnia 2021 r., znakiem pisma: PLR.4500.3509.2021.15.KKL oraz PLR.4500.3508.2021.17.KKL (data wpływu do AOTMiT 02.12.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23 grudnia 2021 r., znak OT.4231.61.2021.MPK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.01.2022 r. pismem znak OT.4231.61.2021.MPK.9 z dnia 31.12.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], HTA Consulting sp. z o.o. sp. k., Kraków 2021.
- Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], HTA Consulting sp. z o.o. sp. k., Kraków 2021.
- Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], HTA Consulting sp. z o.o. sp. k., Kraków 2021.
- Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], HTA Consulting sp. z o.o. sp. k., Kraków 2021.
- Analiza racjonalizacyjna. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], HTA Consulting sp. z o.o. sp. k., Kraków 2021.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518; ▪ Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501;
Kod ATC	L01XC17 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	Nivolumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD- 10 C64)” w zakresie III linii leczenia (po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anty-VEGF, ang. vascular endothelial growth factor) w pierwszej i drugiej linii leczenia)
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w <u>monoterapii</u> zalecana dawka, w zależności od wskazania, wynosi a bo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie; ▪ w <u>skojarzeniu z ipilimumabem</u> w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku wynosi 3 mg nivolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie (faza jednolekowa); ▪ w <u>skojarzeniu z kabozantynibem</u> w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku Opdivo wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie a bo 480 mg podawane co 4 tygodnie;
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące nivolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych dopuszczone do obrotu są również inne dawki leku Opdivo, tj. fiolka 12 ml o zawartości 120 mg nivolumabu oraz fiolka 24 ml o zawartości 240 mg nivolumabu.

Źródło: ChPL Opdivo (dostęp: 28.12.2021 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia – 19 czerwca 2015 (EMA); Data ostatniego przedłużenia – 23 kwietnia 2020;
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC); <ul style="list-style-type: none"> ○ w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych; ○ w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem; ○ w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów; ▪ Czerniak; ▪ Leczenie uzupełniające czerniaka; ▪ Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL); ▪ Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN); ▪ Rak urotelialny; ▪ Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC);
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

*Ze względu na dużą liczbę wskazań zarejestrowanych, przedstawiono szczegółowe zapisy jedynie dla ocenianego wskazania. Pozostałe znajdują się w dokumencie źródłowym.

Źródło: ChPL Opdivo (dostęp: 28.12.2021 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji w wielu różnych wskazaniach oraz w skojarzeniach z innymi opcjami terapeutycznymi, zarówno w ramach AWA jak i w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z kolei terapia niwolumabem stosowana w leczeniu III linii raka nerki była przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w następujących wskazaniach:

- rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu, III lub kolejna linia terapii (BIP nr 142/2019¹);
- rak nerki w ramach III linii leczenia (BIP nr 135/2019²);

W obu powyższych wskazaniach zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniowali zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Ponadto wskazanie leczenia III linii raka nerki było poddane ocenie w ramach: analizy weryfikacyjnej Agencji dotyczącej produktu leczniczego Cabometyx (kabozatynib) – BIP nr 299/2020³ oraz w ramach procedury RDTL (czterokrotnie). W pierwszym przypadku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx we wskazaniu: III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii, w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. W czterech pozostałych przypadkach (BIP nr: 243/2019⁴, 262/2019⁵, 263/2019⁶ oraz 264/2019⁷) również uznano za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Cabometyx (kabozatynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – III [i kolejna] linia leczenia.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6150-142-2019-zlc> (data dostępu: 03.01.2021 r.)

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6136-135-2019-zlc> (data dostępu: 03.01.2021 r.)

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7143-299-2020-zlc> (data dostępu: 03.01.2021 r.)

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6367-243-2019-zlc> (data dostępu: 05.01.2021 r.)

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6406-262-2019-zlc> (data dostępu: 05.01.2021 r.)

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6408-263-2019-zlc> (data dostępu: 05.01.2021 r.)

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc> (data dostępu: 05.01.2021 r.)

Poza tym leczenie III linii raka nerkowokomórkowego było przedmiotem oceny Agencji w odniesieniu do substancji czynnej ewerolimus w ramach oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (BIP nr 98/2021⁸). Rada Przejrzystości uznała za zasadną refundację leków zawierających substancję ewerolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj: III linia leczenia raka nerkowokomórkowego, w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64). Substancja czynna ewerolimus (produkt leczniczy Afinitor) była również poddana ocenie w ramach procedury RDTL w 2019 roku (BIP nr 157/2019⁹) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64). W tym przypadku Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT negatywnie zaopiniowali zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Wartą uwagi jest również ocena Agencji dotycząca produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu II linii raka nerki (BIP nr 186/2016¹⁰). W przedstawionych przez wnioskodawcę analizach uwzględniono to samo badanie – CheckMate 025, które zostało uwzględnione również w analizie klinicznej, załączonej do przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Do badania rekrutowano pacjentów zarówno po niepowodzeniu I linii, jak i II linii terapii anty-VEGF w RCC. W tym przypadku zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i stanowisko AOTMiT były negatywne.

Najważniejsze elementy odnalezionych stanowisk/rekomendacji dla leku Opdivo (niwolumab) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Ratunkowy dostęp do technologii lekowych	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu jako III lub kolejna linia</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (4 ml) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu jako III lub kolejna linia, pod warunkiem dobrego stanu funkcjonalnego pacjenta.”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„W badaniu CheckMate 025 niwolumab, w porównaniu z ewerolimusem, w istotny statystycznie sposób wydłużył przeżycie całkowite (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]). Nie odnotowano zaś istotnych statystycznych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana: 4,6 mies. vs 4,4 mies.; HR = 0,88 [0,75; 1,03]). Jakość życia była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ewerolimusem. Znamienne przewagę niwolumabu wykazano w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; RR = 4,69 [3,02; 7,28]), w tym odpowiedzi częściowej (PR; RR = 4,96 [3,13; 7,87]).</p> <p>Prace Giorgi 2018 i Vitale 2018 wykazały, że podanie niwolumabu w III linii leczenia pozwalało na osiągnięcie następujących efektów: odpowiedź całkowita na leczenie (ang. complete response, CR) została odnotowana w przypadku 3 pacjentów (0,8%), częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) została odnotowana w przypadku 87 pacjentów (22,4%), choroba stabilna (ang. stable disease, SD) została odnotowana w przypadku 124 pacjentów (31,9%), natomiast choroba postępująca (ang. progressive disease, PD) została odnotowana u 141 pacjentów (36,2%).”</p>
<p>Opinia nr 59/2019 z dnia 31 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z wynkami badania klinicznego CheckMate 025 stosowanie niwolumabu (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EVE) istotnie statystycznie wydłużyło przeżycie całkowite oraz poprawiło jakość życia pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. interwencjami raportowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. NWB charakteryzował się korzystniejszym od EVE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią oraz niższym ryzykiem</p>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7440-98-2021-zlc> (data dostępu: 05.01.2022 r.)

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6181-157-2019-zlc> (data dostępu: 05.01.2022 r.)

¹⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc> (data dostępu: 13.01.2022 r.)

	wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse events TRAE). Wyniki na podstawie badań dotyczących skuteczności praktycznej są zbliżone z wynikami uzyskanymi w badaniu klinicznym. Niemniej jednak należy mieć na uwadze ograniczenia w zakresie wnioskowania na podstawie odnalezionych dowodów, gdyż badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana.”
Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64)	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (4 ml); • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (10 ml), we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64).” <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Lek jest rekomendowany w III linii leczenia przez cztery towarzystwa naukowe oraz przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (...) Odnaleziono jedno badanie eksperymentalne, odnoszące się do zastosowania NWB, m.in. w III linii leczenia, w schemacie podlegającym ocenie – (CheckMate 025) oraz dwie publikacje włoskie, opisujące badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa NWB u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (Giorgi 2018 i Vitale 2018). W badaniu CheckMate 025 NWB, w porównaniu z inhibitorem mTOR – ewerolimusem (EVE), wydłużył przeżycie całkowite (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]). Jakość życia, mierzona wg kwestionariusza FKSI-DRS w grupie NWB ulegała stałej poprawie w trakcie badania i w każdym punkcie czasowym była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ramieniem EVE.”</p>
Opinia nr 56/2019 z dnia 18 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	<p>„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z wynkami badania klinicznego CheckMate 025 stosowanie niwolumabu (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EVE) istotnie statystycznie wydłużyło przeżycie całkowite oraz poprawiło jakość życia pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. interwencjami raportowano w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. NWB charakteryzował się korzystniejszym od EVE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią oraz niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse events TRAE). Wyniki na podstawie badań dotyczących skuteczności praktycznej są zbliżone z wynikami uzyskanymi w badaniu klinicznym. Niemniej jednak należy mieć na uwadze ograniczenia w zakresie wnioskowania na podstawie odnalezionych dowodów, gdyż badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana.”</p>
Analiza weryfikacyjna	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 oraz 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. „</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, stwierdzono nieznaczne (choć statystycznie istotne) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi ewerolimusem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu, oraz wskazanych przez producenta mechanizmach podziału ryzyka, leczenie raka nerki niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.”</p>
Rekomendacja nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu o 15% oraz wydłużyć czas przeżycia całkowitego o 27%. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz liczne rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania. Jednocześnie należy wskazać, że zaproponowany</p>

zastosowaniem niwolumabu ICD-10 C64)	program lekowy zawiera zapisy, które mogą być różnie interpretowane, zatem zasadne wydaje się ich doprecyzowanie, tak aby nie budziły wątpliwości pod kątem wcześniej stosowanej terapii. Obecny zapis umożliwia interpretację wskazującą, że populacją kwalifikującą się do programu lekowego mogą być także pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii opartej na interferonie, zaś kwestia ta nie została uwzględniona w ramach analiz wnioskodawcy."
---	---

Źródło: Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT: <https://bipold.aotm.gov.pl/>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [redacted] PLN (Opdivo 100 mg); ▪ [redacted] PLN (Opdivo 40 mg);
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	W ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0, <i>Niwolumab</i>
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Stosowany w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” U dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anti-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]
Monitorowanie skuteczności leczenia	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Niwolumab jest wnioskowany do stosowania w III linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, są bezpłatne dla pacjenta.

Proponowane wskazanie jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym z ChPL Opdivo (leczenia zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu u dorosłych).

Zgodnie z obwieszeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, monoterapia niwolumabem jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10 w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po uprzednim niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) jako jedyne leczenie lub jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną. Ponadto produkt leczniczy refundowany w jest również w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka (B.59), niedrobnokomórkowego raka płuca (B.6) oraz chłoniaka Hodgkina (B.100).

Eksperci, ankietowani przez Agencję wskazali na następujące problemy z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu:

- prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej – „Obecny program lekowy nie zawiera możliwości leczenia trzeciej linii”;
- dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii – „Brak leczenia III i dalszych linii leczenia. Obecne schematy leczenia w Europie mają charakter mozaikowy i stosuje się różne kombinacje leków wg wskazań klinicznych (wytyczne EAU 2021)”;
- Szymon Chrostowski, Prezes Zarządu Fundacji Wygrajmy Zdrowie – „Obecnie obowiązujący program lekowy "Leczenie Raka Nerki" w Polsce nie pozwala na optymalne leczenie pacjentów chorujących na ten nowotwór. Najbardziej dotkliwy dla pacjentów i lekarzy jest brak innowacyjnych leków w 1. linii leczenia oraz brak 3. linii leczenia”;

Eksperci zwrócili również uwagę, na rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu:

- prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej – „Sytuację mogłoby poprawić wprowadzenie możliwości stosowania leczenia drugiej linii z większym zakresem leków, co spowodowałoby wyodrębnienie podgrupy chorych będących kandydatami do racjonalnego wykorzystania leczenia trzeciej linii”;
- dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii – „(...) schematy zalecane współcześnie – niwolumab/ipilimumab, niwolumab/karbozatyinib, pembrolizumab/aksynityb i inne”;
- Szymon Chrostowski, Prezes Zarządu Fundacji Wygrajmy Zdrowie – „Możliwość leczenia pacjentów w 3 linii. Obecnie nie ma możliwości stosowania tej terapii w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych „RDTL” (lek wpisany na listę leków zabronionych do stosowania w RDTL. Pacjenci leczeni inhibitorami w 2 linii w programie lekowym po progresji choroby nie mają żadnej opcji terapeutycznej”;

Jako potencjalne problemy, które mogą wystąpić w związku z stosowaniem ocenianej technologii medycznej eksperci wskazali:

- prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej – „Utrudnieniem może być niedostateczna umiejętność postępowania w przypadku immunozależnych działań niepożądanych (...)”;

- dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii – „Toksyczność terapii, konieczność hospitalizacji z powodu powikłań, stały nadzór (rosnąca liczba wizyt, koszty)”;
- Szymon Chrostowski, Prezes Zarządu Fundacji Wygramy Zdrowie – „Brak. Pacjenci będą mieć możliwość leczenia w 3 linii. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) są aktualizowane w miarę pojawiania się nowych istotnych danych klinicznych. Zbieżne z nimi są wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, natomiast w Polsce od trzech lat nie wprowadzono żadnej zmiany w dostępie do nowoczesnych terapii, co sprawia, że poziom leczenia nowotworów nerki w naszym kraju odbiega od światowych standardów”;

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

Źródło: raport OT.4331.47.2020

Klasyfikacja

Tabela 6. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych (proksymalnych) (ang. clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)	65-80	Zmiany segmentów chromosomu 3p występują w 70–90% CCRCC Inaktywacja genu von Hippel-Lindau (VHL) poprzez mutację i hipermetylację promotora Zysk chromosomu 5q Utrata chromosomów 8p, 9p i 14q KDM6A / UTX, SETD2, KDM5C / JARID1C, MLL2	Większość ccRCC występuje jako pojedynczy guz: sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony Najczęściej dotyka mężczyzn po 60-70 r.ż. 2 - 4% przypadków prezentowanych w ramach dziedzicznego zespołu nowotworowego	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy Ogólnie komórki mają wyraźną cytoplazmę, są otoczone odrębną błoną komórkową i zawierają okrągłe i jednolite jądra.
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek dalszych (dystalnych) (ang. papillary renal cell carcinoma, PRCC)	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2) Trisomia chromosomów 7 i 17 Utrata chromosomu Y u mężczyzn w sporadycznej PRCC Trisomia chromosomu 7 w dziedzicznej PRCC Zysk chromosomów 12, 16 i 20 Rzadkie mutacje Metproto-onkogenu	Obustronny, wielogniskowy Najczęściej dotyka mężczyzn po 60-70 r.ż. Mniej agresywny nowotwór niż ccRCC Większość guzów występuje sporadycznie, ale niektóre mogą rozwinąć się u członków rodzin z dziedziczną PRCC	PRCC typu 1 składa się z brodawek pokrytych pojedynczą lub podwójną warstwą małych prostopadłościennych komórek o skąpej cytoplazmie, PRCC typu 2 składa się z brodawek pokrytych dużymi komórkami eozynofilowymi ułożonymi w sposób nieregularny lub pseudostratyfikowany Komórki zawierające ziarnistości
Rak chromofobny (ang. chromophobic renal-cell carcinoma, ChRCC)	5	Utrata chromosomów: Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 Zespół Brit-Hogg-Dube	ChRCC pochodzi z korowego przewodu zbiorczego Większość przypadków pojawia się sporadycznie Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą, obfitą cytoplazmą eozynofilową (komórki blade i komórki eozynofilowe z halo okołojądrowym), zawierające struktury siateczkowe, m kro-

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
				naczynia, wykazuje głównie stałą strukturę
Onkocytoma (ang. renal oncocytoma)	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

VHL – von Hippel-Lindau

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

Źródło: raport OT.4331.54.2019

Rozpoznanie

W większości przypadków rak nerki przebiega bezobjawowo, co oznacza, że u chorego nie występują dolegliwości bezpośrednio wskazujące na jego obecność. Aktualnie ponad połowę przypadków raka nerkowokomórkowego (40–60%) diagnozuje się na podstawie wyników badań obrazowych przeprowadzanych z innych przyczyn.

Badania wykorzystywane w diagnozie raka nerkowokomórkowego

- badania przedmiotowe – mają ograniczone znaczenie w rozpoznawaniu raka nerki.
- badania laboratoryjne – do najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych należą:
 - stężenie kreatyniny w surowicy;
 - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR);
 - stężenie hemoglobiny;
 - odczyn Biernackiego (OB);
 - aktywność fosfatazy zasadowej;
 - aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
 - stężenie wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin;
- badania obrazowe:
 - ultrasonografia (USG) – pozwala ocenić wielkość guza, obecność czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej bądź żyły głównej, ruchomość guza i nerki w stosunku do struktur sąsiednich, obecność powiększonych węzłów chłonnych;
 - tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z użyciem środka cieniującego – stanowi podstawową metodę oceny stopnia zaawansowania guza nerki; pozwala określić: czynność nerek, wielkość guza, powiększenie węzłów chłonnych, obecność przerzutów do wątroby, jak również obecność nacieku nowotworowego w żyłę główną dolną lub żyłę nerkową;
 - rezonans magnetyczny (MR) w razie przeciwwskazań do podania jodowego środka cieniującego; MR ma szczególne znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do nadnercza lub bezpośredniego naciekania nadnercza przez raka;
 - arteriografia nerkowa – dostarcza szczegółowych informacji na temat unaczynienia guza, co jest korzystne w przypadku planowania resekcji dużego guza lub embolizacji tętnicy nerkowej w celu zmniejszenia masy guza;
 - urografia klasyczna – uwiadcza zniekształcenie układu kielichowo-miedniczkowego z guzowatymi cieniami w nerkach.

Źródło: raport OT.4331.47.2020

Epidemiologia

Nowotwór złośliwy nerki (głównie rak nerkowokomórkowy, tzw. RCC, nieobejmujący raka miedniczki nerkowej) stanowi ok. 2-3% wszystkich nowotworów złośliwych. W 2019 roku w Polsce RCC stanowił siódmy co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a dziewiąty u kobiet, ponadto stanowił dziewiątą przyczynę zgonów

spośród nowotworów u mężczyzn, a u kobiet 13. Największą częstość zachorowania na raka nerki odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Zapadalność

W 2018 roku zapadalność na raka nerki w Polsce wyniosła 5 229 przypadki, tj. zarejestrowano 3 157 nowych zachorowań u mężczyzn i 2 072 wśród kobiet.

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka nerkowokomórkowego wyniosła łącznie 5 214 (3 214 nowych przypadków wśród mężczyzn oraz 2 000 wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności (standardowej populacji świata – ASW, tzw. Segi standard) wyniósł kolejno 10,2/100 000 wśród mężczyzn oraz 5,1/100 000 mieszkańców wśród kobiet. Z kolei standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku (ESP 2013, rekomendowany przez Eurostat) wyniósł kolejno 19,7/100 000 wśród mężczyzn oraz 9,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet.

Śmiertelność

Śmiertelność z powodu nowotworu nerki w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 2 579 przypadków, tj. 1 602 wśród mężczyzn i 977 zgonów u kobiet.

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku liczba zgonów spowodowana RCC wyniosła łącznie 2 451 przypadków (1 504 zgony wśród mężczyzn oraz 947 zgonów wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł kolejno 4,2/100 000 wśród mężczyzn oraz 1,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet. Z kolei standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł kolejno 10,5/100 000 wśród mężczyzn oraz 4,5/100 000 mieszkańców wśród kobiet.

Źródło: raport OT.4331.54.2019, KRN 2019, KRN 2018

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM¹¹);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman¹², podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania:

- 1) ocena w skali Karnofsky'ego¹³ <80% (przedstawiona poniżej);
- 2) brak wcześniejszej nefrektomii;
- 3) występowanie niedokrwistości;
- 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > górnej granicy normy;
- 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy >10 mg/dl.

¹¹ system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych; akronim słów: tumour – guz (pierwotny), node – węzeł (chłonny), metastasis – przerzut (odległy), system określa wiekość guza pierwotnego (usytuowanie, zajęcie okolicznych struktur – naciekanie masy nowotworowej), przerzuty w węzłach chłonnych (odległość zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych), obecność zmian wtórnych w narządach innych niż pierwotne – przerzuty

¹² skala Fuhrmana wykorzystywana jest wyłącznie w klasyfikacji raków jasnokomórkowych nerki i nie znajduje zastosowania w innych typach histologicznych raka nerki. Stopień 1 w klasyfikacji oznacza jądra komórkowe najbardziej zbliżone do jąder występujących w prawidłowych komórkach i charakteryzuje się najlepszym rokowaniem. Stopień 4 w skali Fuhrmana oznacza jądra o dużej degeneracji i wiąże się ze złym rokowaniem. Stopnie 2-4 są pośrednimi stadiami zmian histopatologicznych.

¹³ D. A. Karnofsky and J. H. Burchenal, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer," In: C. M. MacLeod, Ed., Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196.

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

Tabela 7. Kategorie rokownicze według MSKCC

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

Tabela 8. Skala sprawności Karnofsky'ego – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii, wartości punktowe od 100 do 0 (zgon)

Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby	30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb	10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia

Źródło: raport OT.4331.47.2020

Skala IMDC¹⁴ (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) jest modyfikacją skali MSKCC, została zwalidowana w następujących warunkach: pacjenci z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, pacjenci poddawani terapii celowanej i immunoterapii inhibitorami punktu kontrolnego (checkpoint inhibitors), w różnych warunkach: pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych, pacjenci otrzymujący standardowe leczenie zarówno w ośrodkach środowiskowych, jak i akademickich, w wielu krajach.

Skala obejmuje ocenę 6 parametrów:

- 1) stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego,
 - punkt za każdy wynik poniżej 80% - odczuwalne dolegliwości i objawy choroby zasadniczej
- 2) stężenie hemoglobiny,
 - punkt za każdy wynik poniżej dolnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 120 g/L lub 12 g/dl)
- 3) czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów,
 - punkt za czas rozpoznania poniżej jednego roku
- 4) skorygowane stężenia wapnia,
 - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 10,2 mg/dL)
- 5) liczbę płytek krwi oraz
 - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 400 000 komórek/ μ L)

¹⁴ Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19826129.

6) liczbę neutrofilii we krwi obwodowej.

- punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około $7,0 \times 10^9/L$)

W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

- 0 pkt – korzystne rokowanie z medianą przeżycia 43,2 miesiąca
- 1-2 pkt – pośrednia kategoria rokownicza z medianą przeżycia 22,5 miesiąca
- 3-6 pkt – niekorzystna kategoria rokownicza z medianą przeżycia 7,8 miesiąca

Źródło: raport OT.4331.47.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych terapią z użyciem leków celowanych na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (anty-VEGF) w ramach programu lekowego B.10 w roku 2020 za <https://www.statystyki.nfz.gov.pl>

Rok realizacji	Liczba pacjentów
Aksytynib (AXI)	118
Kabozantynib (KAB)	354
Pazopanib (PAZ)	718
Sorefenib (SOR)	27
Sunitynib (SUN)	1180
Łącznie	2397

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego, niwolumab wnioskowany jest po niepowodzeniu terapii anty-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia. Należy zauważyć, że przedstawiona w tabeli liczba pacjentów korzystających z terapii anty-VEGF podana jest łącznie, bez rozróżnienia na konkretne linie leczenia. W ramach I linii leczenia do leków refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)” należą: sunitynib oraz pazopanib, który można jednocześnie zastosować w ramach II linii leczenia. Z kolei w ramach II linii finansowane są następujące leki anty-VEGF: sorafenib, aksytynib, kabozatynib oraz niwolumab.

Możliwe ścieżki leczenia w przypadku objęcia refundacją NIV w populacji docelowej niniejszej analizy, obejmują:

- zastosowanie SUN w lub PAZ w ramach I linii;
- zastosowanie AXI lub KAB w ramach II linii;

Tabela 10. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla RCC

RCC	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii
Obecna liczba chorych w Polsce	„160 (liczba oszacowana na podstawie chorych poddawanych leczeniu trzeciej linii i chorobowości)”	„Max. 900”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Liczba zachorowań na jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego wynosi około 4000 rocznie (ogółem rak nerkowokom. – około 5000, jasnokom. rak nerkowokomórkowy – 4000 (80% wszystkich raków nerkowokom. Leczenie systemowe pierwszej linii z powodu uogólnienia jasnokom. raka nerkowokom. dotyczy około 1500 chorych rocznie (wskazana liczba obejmuje jedynie chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania, ponieważ jedynie u wymienionych chorych można rozważyć leczenie kolejnych linii). Leczenie drugiej linii jest stosowane u około 800 chorych (50%), a leczenie trzeciej linii można rozważyć u około 150 chorych (20%).”	„Max. 400”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„50% (wartość oszacowana dla sytuacji dostępności immunoterapii w drugiej linii leczenia – wówczas w trzeciej linii leczenia powinien być stosowany kabozatynib i niwolumab u odpowiednio – 50% i 50% chorych; tym samym – leczenie trzeciej linii niwolumabem może dotyczyć około 80 chorych rocznie.”	„80”

RCC	prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Oszacowanie własne”	„Szacunki własne wg wzoru: Liczba leczonych w programie lekowym 2400-2600. Większość w I lub II linii. Niepowodzenie ok. 30-40%”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 4-5 stycznia 2021 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 8 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: *opdivo, niwolumab, renal cell carcinoma, guidelines, recommendation, consensus*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

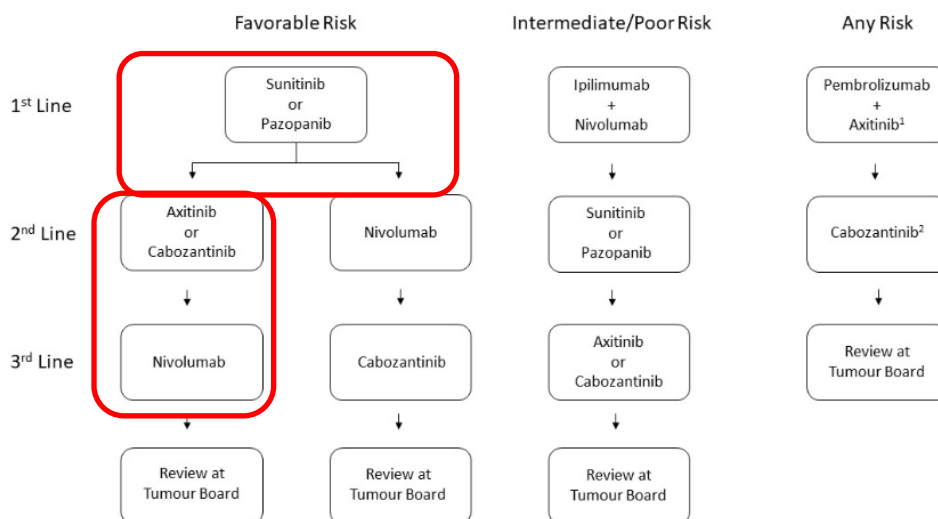
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2021 (Polska)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma) w stadium zaawansowanym

	<p>Leczenie w III linii ccRCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego (III, A); Decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie (IV, C); Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii niwolumab (I, B); Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (I, B); U chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po leczeniu inhibitorem wielokinazowym oraz ewerolimusem w leczeniu trzeciej linii można zastosować sorafenib (I, B), kabozantynib (IV, B) lub niwolumab (IV, B); Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie inhibitorem wielokinazowym powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantyn b (IV, B); Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C); Chorzy na uogólnionego jasnokomórkowego raka nerki po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C); <p><i>Siła rekomendacji: A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — wskazania określone indywidualnie.</i></p> <p><i>Poziom dowodów: I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</i></p>
<p>PTU 2019 (Polska)</p>	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego w nowotworze złośliwym nerki</p> <p>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem oparte na wytycznych EAU 2018</p> <p>Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki:</p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</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, sunitynib, pazopan b, aksyty nib, kabozantynib, lenwatin b, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).</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><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>									
EAU 2021 (Europa)	<p>Europejskie wytyczne praktyki klinicznej dla raka nerki European Association of Urology (EAU 2021)</p> <p>Podsumowanie dowodów i zaleceń dotyczących terapii celowanej w przerzutowym RCC</p> <ul style="list-style-type: none"> Chorym z jasnokomórkowym rakiem nerki opornym na terapię anti-VEGF będących po wcześniejszej jednej lub dwóch liniach terapii, nieleczonych wcześniej inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych zaleca się zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu → siła zaleceń: silna; W ramach III linii leczenia zaleca się terapię sekwencyjną lekiem niezastosowanym uprzednio jako terapia II linii (niwolumab lub kabozantynib) → siła zaleceń: słaba. Chorym opornym na terapię obejmujące niwolumab+ipilimumab, aksytynib+pembrolizumab, kabozantynib+niwolumab lub lenwatyn b+pembrolizumab zaleca się w ramach II linii terapię anti-VEGF → siła zaleceń: słaba; Chorym z jasnokomórkowym rakiem nerki zaleca się kabozantynib po terapii anti VEGF → siła zaleceń: silna; W przerzutowym raku nerki zaleca się sekwencyjne stosowanie terapii systemowej → siła zaleceń: silna; <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m. in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie: https://uroweb.org/guidelines/</i></p>									
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Ścieżki postępowania w leczeniu RCC łączące wszystkie zalecenia NICE</p> <p>Uprzednio leczony zaawansowany rak nerkowokomórkowy</p> <p>NICE podtrzymuje swoje stanowisko zawarte w wytycznych z 2016 odnośnie zastosowania niwolumabu w leczeniu uprzednio leczonego zaawansowanego raka nerki.</p> <p>Niwolumab jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja dla uprzednio leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, gdy podmiot odpowiedzialny dostarcza niwolumab zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>									
NCCN 2021 (Stany Zjednoczone)	<p>Zalecenia dotyczące II i kolejnych linii leczenia systemowego przerzutowego lub IV stopnia zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY</th> </tr> <tr> <th>Preferred regimens</th> <th>Other recommended regimens</th> <th>Useful in certain circumstances</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib (category 1) • Nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus (category 1) • Axitinib + pembrolizumab^b • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib⁹ • Axitinib + avelumab^b (category 3) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab^d (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) • Sorafenib (category 2B) • Temsirolimus^e (category 2B) </td> </tr> </tbody> </table> <p>Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. U pacjentów z przerzutowym lub IV stopnia zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, wytyczne wymieniają następujące terapie w II i kolejnych liniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane leczenie: kabozantyn b (kategoria 1), niwolumab (kategoria 1), ipilumab + niwolumab; • Inne rekomendowane leczenie: aksytyn b (kategoria 1), lenwatynib + ewerolimus (kategoria 1), aksytyn b + pembrolizumab, ewerolimus, pazopan b, sunityn b, tiwozanib, aksytynib + awelumab (kategoria 3); • Leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: bewacyzumab (kategoria 2B), wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B), sorafenib (kategoria 2B), temsyrolimus (kategoria 2B) <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p><i>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p>	SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances	<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib (category 1) • Nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus (category 1) • Axitinib + pembrolizumab^b • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib⁹ • Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab^d (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) • Sorafenib (category 2B) • Temsirolimus^e (category 2B)
SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY										
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances								
<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib (category 1) • Nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus (category 1) • Axitinib + pembrolizumab^b • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib⁹ • Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab^d (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) • Sorafenib (category 2B) • Temsirolimus^e (category 2B) 								
AHS 2021 (Kanada)	<p>Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka nerki w stadium zaawansowanym</p> <p>Zaleca się różne metody leczenia w zależności od stopnia ryzyka stwierdzonego u pacjenta. Czynniki ryzyka International mRCC Database Consortium (IMDC) (hiperkalcemia, neutrofilia, trombocytoza, niedokrwistość, stan sprawności Karnofsky'ego <80% i czas od momentu diagnozy do rozpoczęcia leczenia <1 rok) są wykorzystywane do podziału pacjentów na 3 grupy ryzyka.</p> <p>Pacjenci bez czynników ryzyka uznawani są za tych z korzystnym rokowaniem, pacjenci z 1-2 czynnikami ryzyka odpowiednio za tych z pośrednim rokowaniem, a pacjenci z 3 lub więcej czynnikami ryzyka za tych z niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>Zalecane sekwencje leczenia w III linii:</p> <p>dla korzystnego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po terapii 2 linii aksytynibem lub kabozantyn b zaleca się leczenie niwolumabem; 									

- po terapii 2 linii niwolumabem zaleca się leczenie kabozantynibem; dla pośredniego lub niekorzystnego ryzyka;
 - po terapii 2 linii sunityn bem lub pazopan bem zaleca się leczenie aksytyn bem lub kabozantynibem;
- Algorytm postępowania w przypadku raka nerki został przedstawiony na poniższym schemacie. Kolorem czerwonym wyróżniono linię odpowiadającą wnioskowanemu wskazaniu – III linia leczenia po uprzednim wykorzystaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) w ramach I i II linii leczenia.

Recommended Treatment Sequences for mRCC in Alberta*



Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano

ESMO 2019 (z aktualizacjami z 2020 oraz 2021 roku) (Europa)

Zalecenia dotyczące III linii leczenia systemowego raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma):

- Punktacja ESMO-MCBS dla nowych terapii/wskazań zatwierdzonych przez EMA od 1 stycznia 2016 r. Punktacja została obliczona przez Grupę Roboczą ESMO-MCBS i zatwierdzona przez ESMO Guidelines Committee.
- Gdy zalecane leczenie nie jest dostępne lub jest przeciwwskazane.

Leczenie w III linii ccRCC:

- U pacjentów już leczonych TKI, a następnie niwolumabem jest zalecany kabozantynib [IV, B], natomiast u pacjentów już leczonych TKI, a następnie kabozantynibem jest zalecany niwolumab [II, B];
- U pacjentów już leczonych dwoma TKI jest zalecany niwolumab [I, A] lub kabozantynib [I, A];
- U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną na VEGF oraz inhibitorem mTOR, sorafenib, wykazał aktywność. Można jednak zalecić opcjonalnie **niwolumab** lub kabozantynib. Wreszcie opcjonalnie można stosować inne TKI lub ponownie to samo TKI u pacjentów leczonych kombinacją: niwolumab + ipilimumab w I linii oraz TKI w II linii [V, C];
- U pacjentów już leczonych dwoma TKI, a bo niwolumabem lub kabozantynib są rekomendowane. Jeśli żaden z tych leków nie jest dostępny, ewerolimus pozostaje akceptowalną opcją;
- U pacjentów wcześniej leczonych jednym TKI i niwolumabem, kabozantyn b jest zalecany, jeśli jest dostępny. W przypadku jego braku można stosować kabozantyn b, ewerolimus lub aksytynib;
- U pacjentów wcześniej leczonych **jednym TKI i kabozantynibem**, zalecany jest **niwolumab**, ewerolimus lub aksytyn b pozostają akceptowalnymi opcjami;
- U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną na VEGF i inhibitorem mTOR, sorafenib, wykazał aktywność. Można jednak zalecić niwolumab lub kabozantynib. Następnie kolejne TKI lub ponowne zastosowanie tego samego TKI jest uważane za leczenie opcjonalne;

Algorytm postępowania w przypadku raka jasnokomórkowego nerki został przedstawiony na poniższym schemacie. Kolorem czerwonym wyróżniono linię odpowiadającą wnioskowanemu wskazaniu – III linia leczenia po uprzednim wykorzystaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, do których należą inhibitory VEGF) w ramach I i II linii leczenia.

	<div style="text-align: center;"> </div> <p>Poziom dowodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności, II. małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności, III. prospektywne badania kohortowe, IV. retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne, V. badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <p>Stopień rekomendacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> A. silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane, B. silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane, C. niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne, D. umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane, E. silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.
<p>SEOM 2019 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p>Leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym RCC, wcześniej leczonych jednym lub dwoma antyangiogennymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, zalecanymi opcjami są niwolumab i kabozantinib. Poziom wiarygodności: I. Stopień zalecenia: A. Decyzje o zastosowaniu któregośkolwiek z leków muszą opierać się na przewidywanej toksyczności i przeciwwskazaniach dla każdego leku, ponieważ brakuje wiarygodnych danych z badań z randomizacją.</p> <p>Aksytynib, ewerolimus, lenwatynib z ewerolimusem i tiwozanib są alternatywami dla drugiej linii, pod warunkiem, że są dostępne, a pacjenci nie mogą otrzymywać niwolumabu lub kabozantyn bu (poziom wiarygodności I. Stopień zalecenia B). Ponadto mogą być również akceptowanymi opcjami po niwolumabie i kabozantinibie. Poziom dowodów: III. Stopień zalecenia: C.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których doszło do progresji po początkowym leczeniu opartym na immunoterapii, sugeruje się leczenie TKI-VEGFR. Opcje obejmują kabozantinib, aksytynib, tiwozanib, sunitynib i pazopanib. W tym kontekście potrzebne są dalsze badania. Poziom dowodów: III. Stopień zalecenia: C.</p> <p>Należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych, gdy tylko jest to możliwe.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 błędu systematycznego (badanie o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności; III. prospektywne badania kohortowe; IV. retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V. badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; <p>Stopień rekomendacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane;

	<p>C. niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazujące na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne;</p> <p>D. umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane;</p> <p>E. silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</p>
--	---

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence, IMDC – The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, EAU – European Association of Urology, mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin), RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma), ESMO – European Society of Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor), PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, SEOM – Spanish Society of Medical Oncology, AHS – Alberta Health Service,

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają leczenie farmakologiczne zaawansowanego raka nerkowokomórkowego poprzez terapię systemową. W przypadku wnioskowanego leku rekomendacje zalecają wykorzystanie niwolumabu w II lub III linii leczenia w zależności od terapii stosowanych wcześniej.

Polskie wytyczne PTOK w III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki zalecają niwolumab w leczeniu uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych.

Polskie wytyczne PTU wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki.

Najnowsze wytyczne EAU 2021 zalecają chorym z jasnokomórkowym rakiem nerki opornym na terapię anti-VEGF będących po wcześniejszej jednej lub dwóch liniach terapii, nieleczonych wcześniej lekiem należącym do przeciwciał monoklonalnych blokujących sygnały pochodzące z punktów kontrolnych układu odpornościowego, zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu.

Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. Z tego względu, jako preferowaną terapię w leczeniu jasnokomórkowego raka nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby zaleca się niwolumab. Obok niwolumabu wymienia się kabozatynib lub terapię skojarzoną ipililumab + niwolumab.

Zgodnie z wytycznymi AHS, pacjentom z korzystną oceną ryzyka choroby według IMDC, zaleca stosowanie niwolumabu w ramach III linii leczenia, po wcześniejszym stosowaniu aksytynibu lub kabozantynibu w ramach II linii leczenia oraz sunitynibu lub pazopanibu w I linii.

W dokumencie europejskiego towarzystwa ESMO przedstawiono 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozatynibu, jeśli są one dostępne, jako terapia standardowa. Wśród opcjonalnych technologii możliwych do zastosowania w tej ścieżce terapeutycznej znalazł się ewerolimus.

Zalecanymi przez hiszpańskie wytyczne SEOM opcjami są **niwolumab** lub kabozatynib, u pacjentów z zaawansowanym RCC, wcześniej leczonych jednym lub dwoma antyangiogennymi inhibitorami kinazy tyrozynowej,

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, leczenie zaawansowanego raka nerki w trzeciej linii, powinno być rozważane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną wydolnością narządową, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia systemowego. U pacjentów leczonych wcześniej w ramach I i II linii preparatami z grupy anti-VEGF, zalecaną terapią stosowaną w trzeciej linii jest niwolumab.

3.4.2 Opinie organizacji pacjenckich

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinię do Fundacji *Wygrajmy Zdrowie* dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej. Otrzymano opinię Pana Szymona Chrostowskiego, Prezesa Zarządu Fundacji. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

Reprezentant organizacji pacjentów/Pytania	Pan Szymon Chrostowski Prezes Zarządu Fundacji Wygrajmy Zdrowie
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. renal cell carcinoma) i dynamiką jego przebiegu z punktu widzenia chorego	„W 2015 r. zachorowania na raka nerkowokomórkowego w Polsce stanowiły 3,9% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn oraz 2,4% u kobiet. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 r. diagnoza raka

	nerkowokomórkowego dotyczyła ok. 5000 osób. Nieliczne objawy kliniczne powodują, że u 30% pacjentów choroba rozpoznawana jest bardzo późno, zwykle przypadkowo podczas rutynowych lub diagnostycznych badań radiologicznych, w stadium, w którym doszło już do przerzutów. U kolejnych 20-30% pacjentów dochodzi do nawrotu po leczeniu chirurgicznym"
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<ul style="list-style-type: none"> „skuteczności terapii w walce z nowotworem; wyższej jakości życia i bezpieczeństwa terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi opcjami terapeutycznymi"
Inne uwagi	„Przedłużający się proces zatwierdzania nowego programu lekowego „Leczenia raka nerki” zabiera chorym dostęp do nowoczesnej i optymalnej terapii pogarszając w ten sposób wyniki leczenia i przeżycia pacjentów. Nowy program to nowe nadzieje i szanse dla pacjentów, ale także zbliżenie się do europejskich standardów. Został napisany przez polskich ekspertów i oparty na polskich i zagranicznych wytycznych"

3.4.3 Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	„Leczenie objawowe”	„Karbozatyrib, aksynityb”
Stosowane aktualnie w Polsce	„100%”	–
Odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne	„30%”	–
Technologia najtańsza	„Tak”	–
Technologia najskuteczniejsza	–	–
Uzasadnienie	–	–
Istotny klinicznie punkt końcowy	„Zmniejszenie ryzyka zgonu”	„Zgon. Ważne jest, że leczenie dotyczy chorych w zaawansowanym nowotworze, u których rokowanie jest złe, a leczenie nie zmienia rokowania, a jedynie (znacząco) wydłuża życie”
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	„30%”	„4-7 miesięcy”
Możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Prawidłowe zapisy programu lekowego pozwolą uniknąć ryzyka.”	„Niewielkie możliwości z uwagi na naturalne ograniczenia związane z toksycznością leczenia oraz stosunkowo krótkim czasem przeżycia”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Największe korzyści odnieść mogą chorzy w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności oraz z ograniczoną liczbą przerzutów.”	„Rak jasnokomórkowy z komponentą sarkomatoidalną”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Najmniejsze korzyści mogą odnieść chorzy w gorszym stanie sprawności i tzw. dużą masą nowotworu.”	„Collecting duct carcinoma, modullary renal cell carcinoma”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 61), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w terapii raka nerkowokomórkowego są:

- w ramach I linii: sunitynib¹⁵, pazopanib¹⁶ oraz temsyrolimus¹⁷;
- w ramach II i kolejnych linii leczenia: , sorafenib¹⁸, pazopanib, , aksytynib¹⁹, ewerolimus²⁰, kabozantynib²¹, niwolumab²²;

W przypisach podano szczegółowe zapisy dotyczące wskazania refundacyjnego poszczególnych leków.

Należy mieć jednak na uwadze, iż żaden spośród wymienionych leków nie jest refundowany w populacji docelowej, tj. w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego							
Axitinibum							
Inlyta, tabl. powł., 1 mg	56 szt.	05909991004439	3275,64	3439,42	3439,42	bezpłatny	0
Inlyta, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991004460	16374,96	17193,71	17193,71	bezpłatny	0
Everolimusum							
Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990711598	14580	15309	8505	bezpłatny	0
Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990711567	10476	10999,80	4252,50	bezpłatny	0
Everolimus Accord, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991383596	8100	8505	8505	bezpłatny	0
Everolimus Accord, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909991383480	2025	2126,25	2126,25	bezpłatny	0
Everolimus Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991383565	4050	4252,50	4252,50	bezpłatny	0
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991372538	4903,20	5148,36	5148,36	bezpłatny	0
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991372545	14709,60	15445,08	15445,08	bezpłatny	0
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991372514	2451,60	2574,18	2574,18	bezpłatny	0
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991372521	7354,80	7722,54	7722,54	bezpłatny	0

¹⁵ Finansowany w I linii leczenia RCC wg wskazania: brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki.

¹⁶ Finansowany w I lub II linii leczenia RCC wg wskazania: brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu -α (IFN-α) lub przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN-α).

¹⁷ Finansowany w I linii leczenia RCC wg wskazania: brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki.

¹⁸ Finansowany w II linii leczenia RCC wg wskazania: udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN-α.

¹⁹ Finansowany w II lub III linii leczenia RCC (po cytokinie) wg wskazania: udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopan b – w I linii leczenia) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokiną.

²⁰ Finansowany w II lub III linii leczenia RCC (po cytokinie) wg wskazania: udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, sorafenib, pazopanib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub wcześniejszej immunoterapii.

²¹ Finansowany w II lub III linii leczenia RCC (po cytokinie) wg wskazania: udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną.

²² Finansowany w II lub III linii leczenia RCC (po cytokinie) wg wskazania: udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopan b, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Cabozantinibum							
Cabometyx, tabl. powi., 20 mg	30 szt.	03582186003947	28252,80	29665,44	14832,72	bezpłatny	0
Cabometyx, tabl. powi., 40 mg	30 szt.	03582186003954	28252,80	29665,44	29665,44	bezpłatny	0
Cabometyx, tabl. powi., 60 mg	30 szt.	03582186003961	28252,80	29665,44	29665,44	bezpłatny	0
Nivolumabum							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	6388,86	6708,30	6708,30	bezpłatny	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	2555,54	2683,32	2683,32	bezpłatny	0
Pazopanibum							
Votrient, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	0590999076487	2235,60	2347,38	2347,38	bezpłatny	0
Votrient, tabl. powl., 200 mg	90 szt.	05909990764884	6706,80	7042,14	7042,14	bezpłatny	0
otrient, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	05909990764891	4471,20	4694,76	4694,76	bezpłatny	0
otrient, tabl. powl., 400 mg	60 szt.	05909990764907	8942,40	9389,52	9389,52	bezpłatny	0
Sorafenibum							
Sorafenib Teva, tabl. powl., 200 mg	112 szt. (blister)	05909991423711	2268,00	2381,40	2381,40	bezpłatny	0
Nexavar, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	05909990588169	13242,96	13905,11	3171,80	bezpłatny	0
Sorafenib Sandoz, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	07613421047009	3024,00	3175,20	3171,80	bezpłatny	0
Sorafenib Zentiva, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	05909991440145	3020,76	3171,80	3171,80	bezpłatny	0
Sunitinibum							
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909990079377	4547,23	4774,59	4774,59	bezpłatny	0
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909990079384	9094,46	9549,18	9549,18	bezpłatny	0
Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909990079391	18188,93	19098,38	19098,38	bezpłatny	0
Temsirolimusum							
Torisel, koncentrat i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. 1,2 ml + 1 fiol. 2,2 ml rozp.	05909990080663	2932,01	3078,61	3078,61	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. best supportive care).	„Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna, czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej lekami rekomendowanymi w trzeciej linii leczenia RCC są: niwolumab (po niepowodzeniu terapii anti-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia), kabozantyn b (po niepowodzeniu niwolumabu we wcześniejszej linii leczenia) lub ewerolimus (po niepowodzeniu niwolumabu oraz kabozantynibu we wcześniejszych liniach leczenia). Jednakże obowiązujący w Polsce program lekowy B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” nie umożliwia stosowania żadnego z wyżej wymienionych leków w trzeciej linii leczenia RCC wśród chorych będących po niepowodzeniu dwóch linii leków anti-VEGF. Zatem pacjenci z populacji docelowej są poddawani w Polsce jedynie leczeniu objawowemu, stąd komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest najlepsza terapia wspomagająca (BSC).”	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo) stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. renal cell carcinoma) po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anty-VEGF, ang. vascular endothelial growth factor) w pierwszej i drugiej linii leczenia.”

Wnioskodawca poszukiwał badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą z komparatorem – BSC. Niemniej jednak spodziewając się braku bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii względem BSC, wnioskodawca określił również kryteria włączenia i wykluczenia dla wyszukiwania badań, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera.

Z uwagi na fakt, że jedyne dostępne bezpośrednie badanie porównuje ocenianą interwencję z ewerolimusem (we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego), dodatkowo poszukiwano badań porównujących ewerolimus z BSC.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Rodzaj przeszukania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Podstawowe	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia. W pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.	Brak	Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada populacji wnioskowanej.
	Do porównania pośredniego	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia.	Brak	
Interwencja	Podstawowe	Niwolumab stosowany zgodnie z zapisami ChPL	Brak	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
	Do porównania pośredniego	Ewerolimus	Brak	
Komparatory	Podstawowe	Najlepsza terapia wspomagająca (BSC). W przypadku braku takich badań poszukiwano badań z innym komparatorem umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego.	Brak	Komparatory zdefiniowane prawidłowo.
	Do porównania pośredniego	Najlepsza terapia wspomagająca (BSC).	Brak	

Parametr	Rodzaj przeszukania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite; Przeżycie wolne od progresji choroby; Odpowiedź na leczenie; Bezpieczeństwo terapii; Jakość życia pacjentów. 	Brak	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów.
	Do porównania pośredniego	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite; Przeżycie wolne od progresji choroby; Odpowiedź na leczenie; Bezpieczeństwo terapii; Jakość życia pacjentów. 	Brak	
Typ badań	Podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją; Przeglądy systematyczne. 	Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.
	Do porównania pośredniego	Badania kliniczne z randomizacją.	Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy pojedynczych przypadków, przeglądy systematyczne, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	
Inne kryteria	Podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; Raporty z badań klinicznych; Doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. 	Brak	Brak uwag
	Do porównania pośredniego	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; Raporty z badań klinicznych; Doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. 	Brak	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in.

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials);
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register);
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów;
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych;
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Jako datę wyszukiwania podano październik 2021.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena, np. wykorzystane hasła, sposób ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.12.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie:

- Verhaart 2021 – dotyczące efektywności rzeczywistej;

W przesłanych przez wnioskodawcę uaktualnionych analizach wnioskodawca scharakteryzował krótko powyższą publikację. Została ona przedstawiona w rozdziale 4.2.2.1. niniejszej AWA – *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań RCT mających na celu ocenę skuteczności przedmiotowej technologii medycznej w porównaniu z placebo lub leczeniem wspomagającym nie będącym aktywnym leczeniem, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – ewerolimus.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie pierwotne z randomizacją **CheckMate 025** porównujące niwolumab z ewerolimusem (NIV vs EVE) opisane w 32 publikacjach (publikacje główne: Motzer 2020, Escudier 2017 oraz Motzer 2015). W związku z czym, wnioskodawca przeprowadził drugie przeszukiwanie baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, w celu identyfikacji badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIV z BSC przez wspólną grupę referencyjną (EVE). Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło jedno badanie randomizowane **RECORD-1** porównujące EVE z BSC, opisane w 16 publikacjach (publikacje główne badania: Motzer 2010 oraz Motzer 2008).

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano także 12 opublikowanych przeglądów systematycznych, w których oceniano stosowanie NIV w populacji docelowej lub zbliżonej do docelowej (Amzal 2017, Aoun 2015, Di Lorenzo 2016, Edwards 2018, Heo 2021, Iacovelli 2018, Karner 2019, Lyu 2018, Ornstein 2017, Peinemann 2019, Rijnders 2017, Unverzagt 2017). W AKL wnioskodawcy nie opisano wyników powyższych przeglądów systematycznych. Analitycy Agencji również odstąpili od opisanego wymienionych wyżej badań wtórnych, ponieważ nie dostarczają one nowszych dowodów ponad te przedstawione przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca włączył jedno badanie efektywności rzeczywistej dla niwolumabu stosowanego w populacji docelowej – Giorgi 2018.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
CheckMate 025 <i>Motzer 2020,</i> <i>Escudier 2017,</i> <i>Motzer 2015,</i> <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers-Squibb	<u>Typ badania:</u> Randomizowane, prospektywne badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym, porównujące niwolumab (NIV) z ewerolimusem (EVE) u pacjentów z RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego. <u>Hipoteza:</u> <i>Superiority</i> <u>Interwencja:</u> NIV – 3 mg/kg m.c., 60-minutowa infuzja co 2 tygodnie;	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) 2) Histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokomórkowym); 3) Objawy choroby mierzalne za pomocą skali RECIST; 4) Wcześniejsze leczenie 1 lub 2 inhibitorami anti-VEGF (terapia antyangiogenna); 5) Wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w	<u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite (OS) <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu); • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR); • odsetek pacjentów ze stabilizacją oraz z progresją choroby;

<p>EVE – 10 mg/dzień, doustnie; dopuszczano możliwość modyfikacji dawki;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>NIV – 1. analiza pośrednia: 5,5 mies. (<0,1–29,6); analiza finalna: 23,6 mies.;</p> <p>EVE – 1. analiza pośrednia: 3,7 mies. (0,2–26,7); analiza finalna: 24,4 mies.;</p>	<p>tym leczenie cytokinami, chemioterapią);</p> <p>6) Progresa choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia oraz w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</p> <p>7) Stan sprawności wg Karnofsky'ego $\geq 70\%$ w momencie rozpoczęcia badania;</p> <p>8) Tkanka nowotworowa musi zostać pobrana od pacjenta do badań porównawczych;</p> <p>9) Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metody antykoncepcji;</p> <p>10) Negatywny wynik testu ciążowego na 24 godziny przed rozpoczęciem badania;</p> <p>11) Kobiety niekarmiące piersią;</p> <p>12) Mężczyźni biorący udział w badaniu muszą stosować metody antykoncepcyjne o odsetku niepowodzeń <1%;</p> <p>13) Poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub $\text{CrCl} \geq 40$ ml/min;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>2) Wcześniejsze leczenie lekami z grupy inh bitorów mTOR;</p> <p>3) Stan zdrowia wymagający leczenia glikokortykoidami (dawka równoważna z >10 mg prednizolonu dziennie);</p> <p>4) Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem pacjentów z T1DM, bielactwem, szczątkową niedoczynnością tarczycy, łuszczycą niewymagającą terapii systemowej, lub innymi chorobami, które nie są obarczone ryzykiem nawrotu);</p> <p>5) Jakakolwiek choroba wymagająca leczenia kortykosterydami (>10 mg prednizolonu lub ekwiwalentu) lub inne leczenie immunosupresyjne na 14 dni przed zażyciem pierwszej dawki preparatu;</p> <p>6) Niekontrolowana niewydolność nadnerczy;</p> <p>7) Przewlekła choroba wątroby;</p> <p>8) Wcześniejszy nowotwór złośliwy w okresie poprzednich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych wyleczalnych guzów);</p> <p>9) Wynik pozytywny na HIV w wywiadzie lub nabyty AIDS;</p> <p>10) Pozytywny wynik testy na HBV lub HCV wskazujący na aktywną ostrą / przewlekłą infekcję;</p> <p>11) Współistnienie schorzeń, które w opinii badacza zwiększają ryzyko związane z udziałem w badaniu;</p> <p>12) Wcześniejsze leczenie substancjami hamującymi aktywność limfocytów T;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • związek między ekspresją PD-L1 a całkowitym przeżyciem; • bezpieczeństwo terapii; • jakość życia;
--	---	---

		<p>13) Poważna operacja (np. nefrektomia) w czasie krótszym niż 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, drobna operacja w czasie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;</p> <p>14) Terapia przeciwnowotworowa w okresie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku (28 dni dla bevacizumabu) lub terapia paliatywna lub radioterapia ogniskowa;</p> <p>15) Obecność jakichkolwiek objawów toksyczności związanych z uprzednią terapią;</p> <p>16) Zażywanie leków wpływających na inhibicję CYP3A4 lub PgP;</p> <p>17) Obecność zaburzeń wchłaniania substancji odżywczych, choroby żołądkowo-jelitowe, chirurgia przewodu pokarmowego;</p> <p>18) Wyniki oznaczeń biochemicznych na 14 dni przed randomizacją: WBC<2000/μl ; neutrofile: <1500 / μl; Płytki krwi: <100x10³/μl; Hb: <9,0g/dl; AST >3xULN; ALT:>3xULN; Bilirubina: >1,5xULN; glukoza >1,5xULN; cholesterol >300mg/dl; trój glicerydy: >2,5xULN;</p> <p>19) Alergia lub silna nadwrażliwość na stosowanie przeciwciał w wywiadzie;</p> <p>20) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</p> <p>21) Więźniowie;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NIV – 410; Grupa EVE – 411;</p>	
<p>RECORD-1 <i>Motzer 2010,</i> <i>Motzer 2008</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe, porównujące EVE z PLC</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> EVE – 10 mg 1 x dziennie w skojarzeniu z BSC (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg); Placebo w skojarzeniu z BSC</p> <p><u>Czas obserwacji</u> EVE – 1. analiza pośrednia: 95 dni (12–315); analiza finalna: 141 dni (19–451); BSC – 1. analiza pośrednia: 57 dni (21–237); analiza finalna: 60 dni (21–159);</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wiek \geq18 lat; przerzutowy ccRCC; progresja choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; dopuszczalne leczenie bewacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem-α; choroba mierzalna wg RECIST; stan sprawności \geq70% w skali Karnofsky'ego; prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie oparte o wykorzystanie inh bitorów mTOR (temsylolimus); nielezione przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; niekontrolowane schorzenia: niestabilna dławica piersiowa, objawy niewydolności serca, 	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS; ORR; czas do nasilenia objawów choroby lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta; złożony punkt końcowy (czas do zgonu, progresji choroby lub nasilenia objawów choroby); zdarzenia niepożądane jakość życia;

		<p>przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca;</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=416 (ITT) Grupa EVE – 277; Grupa BSC – 139;</p> <p>W analizie pośredniej grupa EVE liczyła 272 pacjentów, a grupa BSC 138 pacjentów (nie włączono 6 pacjentów rasy azjatyckiej zrekrutowanych do badania w późniejszym okresie, w celu spełnienia wymagań agencji regulacyjnej Japanese Health Authority). W charakterystyce przedstawiono dane pochodzące z analizy finalnej (publikacja Motzer 2010), obejmującej wszystkich pacjentów zrekrutowanych do badania.</p>	
Badania typu <i>real-world</i>			
<p>Verhaart 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne badanie obserwacyjne – holenderski rejestr pacjentów.</p> <p><u>Interwencja:</u> Niwolumab w dawce 3mg/kg co 2 tyg.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> Mediana okresu obserwacji – 12,2 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z zaawansowanym RCC leczeni niwolumabem w dawce 3mg/kg co 2 tyg., dla których dostępne były wyniki dla <i>follow-up</i> wynoszące ≥ 6 mies.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=264, 39% pacjentów z przerzutowym RCC otrzymywało NIV w trzeciej lub kolejnej linii leczenia.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite ; <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR);
<p>Giorgi 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb (dodatkowo autorzy badania zgłosili konflikty interesów)</p>	<p><u>Typ badania:</u> Badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki.</p> <p><u>Interwencja:</u> NIV w dawce 3 mg/kg m.c. podawany dożylnie co 2 tygodnie do czasu zaprzestania uczestnictwa w badaniu, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leku lub do czasu progresji choroby nowotworowej.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> Mediana okresu obserwacji: wyniosła 11,9 miesięcy (zakres: 1-24,7 miesiąca).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż., • przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma, mRCC), • nawrót choroby po co najmniej jednej uprzedniej terapii lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynb, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab), • osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inwazyjnym bitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi, nie ograniczając liczby wcześniejszych terapii, które przeszedł pacjent, • do badania mogły zostać zakwalifikowane osoby z bezobjawowymi przerzutami nowotworowymi do mózgu, osoby były leczone kortykosteroidami oraz osoby z upośledzoną funkcją nerek (poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,5$ x górnej granicy normy dla tego parametru lub klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min.), • do badania mogli być również włączeni pacjenci z niejasnokomórkowym 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite ; • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie; • stabilizacja choroby; • progresja choroby;

		nerkowokomórkowym rakiem nerki. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba autoimmunologiczna. <u>Liczba pacjentów:</u> n=389, 79% pacjentów z przerzutowym RCC otrzymywało NIV w trzeciej lub kolejnej linii leczenia.
--	--	---

RCC – rak nerkowokomórkowy, NMA – metaanaliza sieciowa, RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie, PR – odpowiedź częściowa; CR – odpowiedź całkowita; AE – zdarzenia niepożądane, HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem, IQR – rozstęp kwartyli, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem; mRECIST – zmodyfikowane kryteria odpowiedzi w guzach łitych; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań klinicznych znajduje się w Aneksie B. *Charakterystyka badań klinicznych* AKL wnioskodawcy. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Giorgi 2018, włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, zostało opisane w rozdziale Aneksie G. *Efektywność rzeczywista terapii* AKL wnioskodawcy.

Szczegółowe charakterystykę wejściową pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025 oraz RECORD-1 przedstawiono w tabeli poniżej. Większość przedstawionych poniżej danych pochodzi z AKL wnioskodawcy (analitycy Agencji zweryfikowali ich zgodność z publikacjami źródłowymi). Brakujące dane uzupełniono na podstawie publikacji źródłowych.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1.

Tabela 18. Charakterystyka wejściowa pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025 oraz RECORD-1

Populacja	Badanie CheckMate 025		RECORD-1		
	NIV N=410	EVE N=411	EVE N=277	BSC N=139	
Mediana wieku (lata)	62 (23–88)	62 (18–86)	61 (27–85)	60 (29–79)	
Mężczyźni (%)	315 (77%)	304 (74%)	216 (78%)	106 (76%)	
Grupa ryzyka MSKCC	Korzystne (ang. favorable)	145 (35%)	148 (36%)	80 (29%)	39 (28%)
	Pośrednie (ang. intermediate)	201 (49%)	203 (49%)	155 (56%)	79 (57%)
	Niekorzystne (ang. poor)	64 (16%)	60 (15%)	39 (14%)	21 (15%)
Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego	<70	2 (<1%)	2 (<1%)	n/a	n/a
	70	22 (5%)	30 (7%)	28 (10%)	15 (11%)
	80	110 (27%)	116 (28%)	72 (26%)	30 (22%)
	90	150 (37%)	130 (32%)	98 (35%)	53 (38%)
	100	126 (31%)	134 (33%)	78 (28%)	41 (30%)
Wcześniejsza nefrektomia	TAK	364 (89%)	359 (87%)	97 (%)	96 (%)
	NIE	46 (11%)	52 (13%)	3 (%)	4 (%)
Wcześniejsza terapia	Sunitynib	246 (60%)	242 (59%)	124 (46%)	60 (43%)
	Pazopanib	119 (29%)	131 (32%)	-	-
	Aksytynib	51 (12%)	50 (12%)	-	-
	Sorefenib	-	-	81 (29%)	43 (31%)
	Sorefenib + Sunitynib	-	-	72 (26%)	36 (26%)
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych (terapia antyangiogenna)	1	294 (72%)	297 (72%)	205 (74%)	103 (74%)
	2	116 (28%)	114 (28%)	72 (26%)	36 (26%)

n/a – niedostępny/nie dotyczy (ang. not available/not applicable)

Oceniane badania były w większości spójne pod względem charakterystyk wyjściowych populacji. W obu badaniach uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu 1 lub 2 wcześniejszych terapii antyangiogennych, w tym około

niewiele ponad 25% pacjentów stosowała NIV w trzeciej linii leczenia (po dwóch wcześniejszych schematach anty-VEGF). Wyjątkiem są różnice odnośnie do liczebności pacjentów biorących udział w badaniach oraz rodzaju wcześniejszego leczenia anty-VEGF. Do badania CheckMate 025 włączono dwukrotnie więcej pacjentów niż do badania RECORD 1 (821 vs 416 pacjentów). W badaniu CheckMate 025 wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%), z kolei w badaniu RECORD 1 pacjenci byli leczeni poprzednio sunitynibem (44%), sorafenibem (30%) lub sunitynibem i sorafenibem (26%). Badania były spójne pod względem wspólnej grupy referencyjnej – w obu ewerolimus dawkowano w ten sam sposób. W obu badaniach leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności terapii. W obu badaniach dopuszczano cross-over po niepowodzeniu terapii przypisanej w procesie randomizacji, tj. z grupy EVE do NIVO (16% pacjentów) w badaniu CheckMate 025 oraz z grupy BSC do EVE (80% pacjentów) w badaniu RECORD-1. Dodatkowo w badaniu CheckMate 025 dopuszczano także możliwość kontynuowania terapii NIV po progresji choroby. Spośród pacjentów z progresją choroby 48% chorych kontynuowało terapię NIV po progresji.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy, które stosowane były w badaniu CheckMate 025 oraz RECORD-1.

Tabela 19. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniu CheckMate 025 oraz RECORD-1

Nazwa skali / kwestionariusza (skrót używany w badaniu)	Opis skali/kwestionariusza
Skala KPS Karnofsky'ego	Skala została dokładnie opisana w niniejszej AWA w ramach <i>Problemu Zdrowotnego</i> (rozdział 3.2.)
Skala MSKCC Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Skala została dokładnie opisana w niniejszej AWA w ramach <i>Problemu Zdrowotnego</i> (rozdział 3.2.)
Kryteria RECIST 1.1	Uaktualnione kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) stanowią standard oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). Pomiar wyjściowy wykonuje się możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia (nie wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia), kolejne pomiary wykonywane są przeciętnie co 6–9 tygodni, jednak zależy to od standardu postępowania w danej jednostce chorobowej. ²³
Skala FKSI-DRS Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index, Disease Related Symptoms	Skala oceniająca jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek (FKSI-DRS, ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms</i>) składa się z 9 pytań odnoszących się do występowania objawów choroby oraz działań niepożądanych (braku energii, odczuwania bólu, chudnięcia, bólu kości, zmęczenia, trudności z oddychaniem, kaszlu, częstego występowania gorączki, krwimoczny). Możliwa jest jedna z 4 odpowiedzi. Skala przyjmuje wartości od 0–36, gdzie 36 oznacza najlepszy możliwy wynik (brak objawów), a 0 najgorszy możliwy wynik. ²⁴ Minimalna istotna klinicznie zmiana to różnica 2 punktów w skali FKSI-DRS. ²⁵
Kwestionariusz EuroQol EQ-5D*	Kwestionariusz został opracowany przez wielośrodkiowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQol Group w 1987 roku. Jest to szeroko stosowane ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Analogue Scale) (ocena stanu zdrowia). Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wyn k oznacza lepszą jakość życia. ²⁶

*nie korzystano z kwestionariusza w ramach badania RECORD-1

²³ Na podstawie: Płuzański 2014: Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Nowotwory. Journal of Oncology 2014; 64(4):331–335.

²⁴ Na podstawie: Motzer 2015 suppl: Supplement to: Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13.

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1510665/suppl_file/nejmoa1510665_appendix.pdf (data dostępu: 13.01.2021 r.)

²⁵ Na podstawie: Cella 2016: Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):994-1003.

²⁶ Na podstawie: Petryszyn 2015: Petryszyn P, Kempa K, Ekk-Cierniakowski P, Battsengel R, Trznadel A, Więckowska N. Użyteczności stanów zdrowia EQ-5D oceniane z zastosowaniem metod bezpośrednich przez studentów V roku Farmacji UM we Wrocławiu. Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu 2015; 3(44): 170-176.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań CheckMate 025 oraz RECORD-1 za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.2) (The Cochrane Collaboration), tzw. RoB2.

W przypadku badania CheckMate 025 wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego jako niskie we wszystkich obszarach. Badanie CheckMate 025 było badaniem otwartym w układzie 1:1, w którym nie stosowano podwójnego zaślepienia. W ocenie analityków Agencji powyższe badanie cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego w domenie zaślepienie pacjentów i personelu medycznego oraz w domenie zaślepienie oceny wyników. Pacjenci przydzieleni zostali do poszczególnych ramion z wykorzystaniem randomizacji blokowej ze stratyfikacją ze względu na region, kryteria rokownicze wg MSKCC oraz liczbę wcześniejszej terapii (1 lub 2). W publikacji źródłowej przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie liczby pacjentów utraconych z badania w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn utraty. Ocenę wiarygodności obniżono ze względu na brak zaślepienia.

Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane przez analityków stanowisko z AKL wnioskodawcy, dotyczące jakości badania CheckMate 025 wg Cochrane.

Tabela 20. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w ocenie analityków Agencji

Badanie	Rodzaj błędu					
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność i bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników		
CheckMate 025	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie

Ponadto analitycy Agencji dokonali oceny wiarygodności metodologicznej niniejszego badania poprzez 5-punktową skalę Jadad. Badanie ChcekMate 025 zostało ocenione na 3 punkty. Ocenę wiarygodności także obniżono ze względu na brak zaślepienia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Ocena wiarygodności metodologicznej wg skali Jadad w opinii analityków Agencji

Badanie	Pytanie				
	Czy badanie opisywane jest jako randomizowane?	Czy wskazano metodę randomizacji?	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Czy metoda zaślepienia była właściwa?	Czy w badaniu znajduje się opis wykluczenia?
CheckMate 025	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK

Badanie RECORD-1 zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich obszarach. Wg analityków Agencji badanie RECORD-1 cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego w domenie „ukrycie kodu alokacji” – nie przedstawiono informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji.

Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane przez analityków stanowisko z AKL wnioskodawcy, dotyczące jakości badania RECORD-1 wg Cochrane.

Tabela 22. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w ocenie analityków Agencji

Badanie	Rodzaj błędu					
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność i bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników		
RECORD-1	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie

Analitycy Agencji dokonali także oceny badania RECORD-1 za pomocną skali Jadad. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 4/5 pkt. Punkty odjęto za brak informacji w publikacji źródłowej na temat utajenia randomizacji.

Tabela 23. Ocena wiarygodności metodologicznej wg skali Jadad w opinii analityków Agencji

Badanie	Pytanie				
	Czy badanie opisywane jest jako randomizowane?	Czy wskazano metodę randomizacji?	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Czy metoda zaślepienia była właściwa?	Czy w badaniu znajduje się opis wykluczenia?
RECORD-1	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK

Przeglądy systematyczne, które spełniły kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy nie zostały poddane ocenie jakości. Ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadza się przy wykorzystaniu skali AMSTAR.

Wiarygodność badania rzeczywistej praktyki klinicznej – Giorgi 2018, włączonego do analizy wnioskodawcy, oceniono na 6/8 punktów w skali NICE. Analitycy Agencji zgadzają się z podaną przez wnioskodawcę oceną niniejszego badania jednoramiennego. Wnioskodawca natomiast nie przedstawił oceny wiarygodności badania Verhaart 2021 opisanego w piśmie dotyczącym uzupełnień wskazanych wymagań minimalnych. W Agencji dokonano oceny jakości włączonego dodatkowo badania jednoramiennego – w opinii analityków Agencji charakteryzował się on punktacją 4/8 w skali NICE²⁷.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „(...) W badaniu randomizowanym CheckMate 025, nie stosowano podwójnego zaślepienia. Należy jednak podkreślić, iż w omawianym przypadku otwarty charakter badania posiada swoje uzasadnienie w różnicach dotyczących sposobu podawania oraz dawkowania ocenianych technologii. Ze względu na brak możliwości modyfikacji dawki NIV oraz możliwość jej dostosowywania w ramieniu EVE zastosowanie skutecznej metody podwójnego zaślepienia byłoby bardzo trudne.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

CheckMate 025

- Występuje rozbieżność pomiędzy kryteriami włączenia dla pacjentów (w odniesieniu do liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych) oraz ich charakterystyki wejściowej w badaniu CheckMate 025, a kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Należy mieć na uwadze, że pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii antyangiogennych (III linia leczenia, populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili mniejszość (28%) populacji badanej.
- W związku z brakiem zastosowania podwójnego zaślepienia w badaniu CheckMate 025 istnieje wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w domenach: zaślepienie pacjentów i personelu medycznego oraz zaślepienie oceny wyników.
- Predefiniowana analiza warstwowa wskazuje na numerycznie wyższą korzyść względną NIV w odniesieniu do OS u chorych po niepowodzeniu jednego leku antyangiogennego niż u pacjentów po dwóch wcześniejszych terapiach (HR = 0,71 [95%CI: 0,56; 0,90] vs HR = 0,89 [95%CI: 0,61; 1,29]²⁸, wynik dla populacji łącznej HR =0,73 [95%CI: 0,62; 0,85]²⁹, p<0,0001). Przyjęcie powyższego rozwiązania (= przyjęciu

²⁷ Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE:

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie miało charakter prospektywny?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?

²⁸ Wynik dla mediany czasu obserwacji: 14 miesięcy.

²⁹ Wynik dla mediany czasu obserwacji: 72 miesiące.

danych z populacji łącznej) niesie ryzyko błędnego wnioskowania, ponieważ może przeszacowywać efekt zdrowotny wnioskowanej technologii medycznej.

- W badaniu CheckMate 025 nie było możliwości modyfikacji dawki NIV (tj. redukcji dawki), z kolei w ramieniu EVE była możliwość jej dostosowywania.

RECORD-1

- Pomimo iż badanie RECORD-1 zostało przeprowadzone w sposób zaślepiiony, istniała możliwość „odsłepienia” przez pacjentów z grupy placebo, u których doszło do progresji oraz przejście na aktywne leczenie w postaci EVE, co wpływa na jakość badania i zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W publikacjach zamieszczono informacje, że *cross-over* (z ramienia BSC do EVE), zastosowano u 111/139 (80%) pacjentów. Powyższa możliwość przyczynia się do zmniejszenia mocy badania i ogranicza możliwość wykazania istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych. Ponadto wyniki z badania RECORD-1 dla wszystkich innych niż OS punktów końcowych, były przedstawiane bez uwzględnienia *cross-over*.
- Badanie RECORD-1 zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich obszarach. Z kolei wg analityków Agencji badanie to cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego wiążące się z brakiem informacji na temat poprawnego ukrycia kodu randomizacji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio NIV z BSC, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z wszystkimi tego konsekwencjami i ograniczeniami.”
- „Pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii antyangiogennych (tj. trzecia linia leczenia, populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili część (średnio 27%) populacji obu badań. Niemniej jednak w analizach warstwowych badania CheckMate 025 odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi ze względu na liczbę wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (1 lub 2 wcześniejsze terapie), co oznacza że wnioskowanie o skuteczności NIVO powinno być oparte na wynikach dotyczących całej analizowanej populacji z badania.”
- „Z uwagi na duże różnice pomiędzy badaniami dotyczące okresu leczenia (analizy finalne dla mediany okresu leczenia 23,6 mies. dla NIV z badania CheckMate 025 vs 2,0 mies. dla BSC z badania RECORD-1) niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii (...).”
- „Z uwagi na różnice w rodzaju raportowania wyników dotyczących jakości życia pacjentów (mediana zmian oraz średnia zmiana jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS względem wartości początkowej dla porównania NIV vs EVE w badaniu CheckMate 025 vs czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC w badaniu RECORD-1) niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego odnośnie do jakości życia pacjentów. Warto jednak zaznaczyć, że w analizie klinicznej wyniki odnośnie do punktów końcowych związanych z oceną jakości życia pochodzące z obu badań zestawiono w formie tabelarycznej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem dostępnych danych jest brak możliwości oszacowania różnic między niwolumabem, a pozostałymi lekami stosowanymi w ramach programu lekowego "Leczenie raka nerki (ICD C 64)" – przede wszystkim karbozatybinem – finansowanym w ramach III linii leczenia raka nerki w zbliżonej populacji. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę nie mógłby on stanowić komparatora pierwszego wyboru dla niwolumabu, ponieważ kabozatybin ma inne wskazania refundacyjne, tj.: udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną.
- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących niwolumab z uprzednio wyselekcjonowaną technologią opcjonalną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.
- Nie zidentyfikowano badań, które dotyczyłyby dokładnie wnioskowanej populacji, tj. wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych dwoma lekami z grupy anty-VEGF. W badaniach dotyczących pacjentów niezależnie

od liczby wcześniejszych linii leczenia zidentyfikowano wyłącznie pojedyncze dane dotyczące subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma anty-VEGF, jednak dane te nie są tak kompleksowe jak dane dla całościowej populacji.

- Badania uwzględnione przez wnioskodawcę w przeprowadzonym porównaniu pośrednim – CheckMate 025 (NIV vs EVE) oraz RECORD-1 (EVE vs BSC) różniły się między sobą pod względem metodyki. Badanie CheckMate 025 było badaniem otwartym w układzie 1:1, podczas gdy badanie RECORD-1 zaprojektowano jako podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie 2:1. Cechuje je duża heterogeniczność:
 - Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CheckMate 025 było przeżycie całkowite, natomiast w badaniu RECORD-1 przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji. Poza tym różnice na poziomie ocenianych punktów końcowych dotyczyły:
 - przeżycia całkowitego – w badaniu CheckMate 025 wyniki przedstawiono wyłącznie bez uwzględnienia korekty *cross-over*, natomiast w badaniu RECORD-1 raportowano zarówno wynik bez, jak i z uwzględnieniem korekty *cross-over*;
 - przeżycia wolnego od progresji – w badaniu CheckMate 025 oceniane wyłącznie przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu RECORD-1 zarówno przez badacza, jak i niezależną komisję wg kryteriów RECIST 1.0.;
 - odpowiedzi na leczenie – w badaniu CheckMate 025 oceniana przez badacza, natomiast w badaniu RECORD-1 przez niezależną komisję;
 - bezpieczeństwa terapii – w badaniu CheckMate 025 – częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz w badaniu RECORD-1 – niezależnych od stosowanego leczenia;
 - jakości życia – w badaniu CheckMate 025 oceniana przy użyciu kwestionariusza jakości życia stosowanego u chorych z rakiem nerki (FKSI-DRS, ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms) oraz EQ-5D, natomiast w badaniu RECORD-1 kwestionariuszy FKSI-DRS oraz EORTC QLQ-C30. Dodatkowo, z uwagi na różnice w rodzaju raportowania wyników dotyczących jakości życia, nie przeprowadzono w tym przypadku porównania pośredniego metodą Büchera;
 - W badaniach CheckMate 025 oraz RECORD-1 występowały różnice odnośnie do rodzaju wcześniejszego leczenia anty-VEGF. W badaniu CheckMate 025 wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie: sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%), z kolei w badaniu RECORD-1 pacjenci byli poprzednio leczeni: sunitynibem (44%), sorafenibem (30%) lub sunitynibem i sorafenibem (26%);
 - W badaniu CheckMate 025 dopuszczano także możliwość kontynuowania terapii NIV po progresji choroby wg decyzji badacza, jeśli istniały ku temu kliniczne przesłanki (48% chorych z progresją choroby kontynuowało terapię NIV). W przypadku badania RECORD-1 nie dysponuje się danymi odnośnie możliwości kontynuacji przypisanego leczenia po progresji;
 - Badania CheckMate 025 oraz RECORD-1 różniły się pod względem czasu trwania leczenia. W badaniu CheckMate 025 dla porównania NIV vs EVE mediana okresu leczenia podczas 1. analizy pośredniej wynosiła 5,5 mies. vs 3,7 mies., natomiast w analizie finalnej 23,6 mies. vs 24,4 mies. W badaniu RECORD-1 okres leczenia był dużo krótszy, a mediana okresu leczenia dla porównania EVE vs BSC podczas analizy finalnej wynosiła 4,6 mies. vs 2,0 mies.;
 - Badania różnią się między sobą wynikami uzyskanymi w grupach referencyjnych (dla EVE) w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W badaniu CheckMate 025 mediana OS w grupie EVE była dłuższa niż w badaniu RECORD-1 (19,7 mies. vs 14,8 mies.). Przyczyną tej różnicy może być rodzaj dalszego leczenia stosowanego po progresji choroby – w badaniu CheckMate 025 pacjenci z ramienia EVE po progresji choroby byli leczeni m.in. aksytynibem (41%), NIV (26%) i pazopanibem (19%), natomiast w badaniu RECORD-1 nie podano informacji o dalszym leczeniu pacjentów;

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie CheckMate 025 vs RECORD-1

Wyniki analizy skuteczności pochodzą z przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego metodą Buchera, w związku z tym, w niniejszej AWA zamieszczono omówienie wyników takiego porównania. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie z dostosowaniem cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy, w rozdz. 4.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego metodą Büchera NIV vs BSC w terapii RCC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji / Mediana okresu leczenia	Różnica efektu HR [95%CI]		
		CheckMate 025	RECORD-1	Porównanie pośrednie Buchera
		NIV vs BSC	NIV vs EVE	BSC vs EVE
Przeżycie całkowite (OS)	Bez uwzględnienia korekty cross-over z badania dla EVE vs BSC (RECORD-1)			
	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,73 [0,57; 0,93]*	1,15 [0,87; 1,54]	0,63 [0,44; 0,92]
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	0,73 [0,62; 0,85]*	1,15 [0,87; 1,54]	0,63 [0,46; 0,88]
	Z uwzględnieniem korekty cross-over z badania dla EVE vs BSC (RECORD-1)			
	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,73 [0,57; 0,93]*	1,67 [0,61; 4,55]	0,44 [0,16; 1,23]
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	0,73 [0,62; 0,85]*	1,67 [0,61; 4,55]	0,44 [0,16; 1,21]
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,88 [0,75; 1,03]	3,13 [2,44; 4,00]	0,28 [0,21; 0,38]
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	0,84 [0,72; 0,99]	3,13 [2,44; 4,00]	0,27 [0,20; 0,36]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	4,69 [3,02; 7,28]	0,18 [0,01; 3,24]	26,06 [1,40; 484,88]
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	5,54 [3,37; 9,12]	0,18 [0,01; 3,24]	30,78 [1,64; 578,08]
Odpowiedź całkowita (CR)	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	2,00 [0,37; 10,89]	0 vs 0 zdarzeń	ND
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	2,00 [0,37; 10,89]	0 vs 0 zdarzeń	ND
Częściowa odpowiedź (PR)	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	4,96 [3,13; 7,87]	0,18 [0,01; 3,24]	27,56 [1,48; 514,46]
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	6,01 [3,54; 10,21]	0,18 [0,01; 3,24]	33,39 [1,77; 630,63]
Stabilna choroba	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	0,62 [0,53; 0,73]	0,48 [0,38; 0,63]	1,29 [0,96; 1,74]
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	0,63 [0,53; 0,74]	0,48 [0,38; 0,63]	1,31 [0,97; 1,78]

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji / Mediana okresu leczenia	Różnica efektu HR [95%CI]		
		CheckMate 025	RECORD-1	Porównanie pośrednie Buchera
	NIV vs BSC	NIV vs EVE	BSC vs EVE	NIV vs BSC
Progresja choroby	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	1,26 [1,02; 1,54]	2,59 [1,96; 3,42]	0,49 [0,34; 0,69]
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	1,34 [1,09; 1,66]	2,59 [1,96; 3,42]	0,52 [0,36; 0,73]

*Wynik HR dla NIV vs EVE – bez korekty *cross-over*, NIV – niwolumab, EVE – ewerolimus, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care), HR – ryzyko względne (ang. Hazard Ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. Overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression Free Survival), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. Objective Response Rate), CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. Complete Response), PR – częściowa odpowiedź (ang. Partial Response);

Wyniki porównania pośredniego NIV vs. BSC dla oceny OS przedstawiono w dwóch wariantach: z i bez uwzględnienia *cross-over* z badania RECORD-1. OS dla dłuższego okresu obserwacji dla wariantu z uwzględnieniem *cross-over* wynosił: HR = 0,44 [95%CI: 0,16; 1,21], z kolei OS dla wariantu bez uwzględnienia *cross-over* wynosił: HR = 0,63 [95%CI: 0,46; 0,88]. W drugim przypadku wynik był istotny statystycznie na korzyść NIV. Wnioskodawca zaznacza, że te wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. W badaniu CheckMate 025 również dopuszczano przejście pacjentów z grupy EVE na leczenie NIV, jednak w publikacjach do tego badania nie raportowano wyników dla przeżycia całkowitego z uwzględnieniem korekty *cross-over*.

Przeżycie wolne od progresji było oceniane na dwa różne sposoby: w badaniu CheckMate 025 oceny dokonywali sami badacze na podstawie kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu RECORD-1 ocena PFS została przeprowadzona przez badaczy oraz niezależny komitet wg kryteriów RECIST 1.0. PFS dla dłuższego okresu obserwacji z badania CheckMate 025 wyniósł HR = 0,27 [95%CI: 0,20; 0,36] i był to wynik istotny statystycznie na korzyść NIV.

Odpowiedź na leczenie była raportowana spójnie w badaniach CheckMate 025 i RECORD-1. Nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie, wobec czego wyniki dla wskaźnika odpowiedzi na leczenie są równe statystykom podawanym dla częściowej odpowiedzi na leczenie. Wynik porównania pośredniego dla PR wyniósł RR = 33,39 [95%CI: 1,77; 630,63] (biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji z badania CheckMate 025). W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano także, że stosowanie NIV w porównaniu z BSC przyczyniło się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,52 [95%CI: 0,6; 0,73]) – wynik również dla dłuższego okresu obserwacji z badania CheckMate 025.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – zaprzestanie terapii – porównanie terapii NIV oraz BSC w terapii RCC

Przyczyna zaprzestania terapii	Minimalny okres obserwacji / Mediana okresu leczenia	CheckMate 025	RECORD-1
		NIV	BSC
	NIV vs BSC	n/N (%)	n/N (%)
Ogółem	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	339/406 (83%)	133/137 (97%)
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	396/406 (98%)	133/137 (97%)
Progresja choroby	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	285/406 (70%)	124/137 (91%)
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 2,0 mies	317/406 (78%)	124/137 (91%)

W powyższej tabeli przedstawiono raportowane w obu badaniach dane, dotyczące przyczyn zaprzestania terapii. Częstość zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny (ogółem), wśród pacjentów leczonych NIV oraz BSC, była dla dłuższego okresu obserwacji porównywalna: 98% vs 97%. Wśród pacjentów leczonych NIV w porównaniu z BSC, dla dłuższego okresu obserwacji, mniej chorych zaprzestawało terapii z powodu progresji choroby: 78% vs 91%. Żadna z różnic nie była istotna statystycznie.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FKSI DRS – porównanie terapii NIV oraz BSC w terapii RCC

Obszar	NIV vs EVE	EVE vs BSC
Wynik kwestionariusza FKSI-DRS	Średnia zmiana wyników kwestionariusza w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania NIV vs EVE: MD = 1,6 [95%CI: 1,4; 1,9, p<0,001]	Czas do pogorszenia jakości życia w odniesieniu do oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza FKSI-DRS dla porównania EVE vs BSC: HR = 0,75 [95% CI: 0,53; 1,06, p = 0,053]

W badaniu CheckMate 025 dla porównania NIV vs EVE jakość życia pacjentów oceniano na podstawie wyników kwestionariuszy FKSI DRS oraz EQ 5D, z kolei w badaniu RECORD-1 dla porównania EVE vs BSC jakość życia pacjentów raportowano przy użyciu kwestionariuszy FKSI DRS oraz EORTC QLQ C30. Pomimo tego, że w obu badaniach jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI DRS nie jest możliwe porównanie pośrednie NIV vs BSC z uwagi na różny sposób przedstawionych wyników (tabela 25).

W badaniu CheckMate 025 wykazano IS poprawę jakości życia, wyrażoną jako średnią zmianę wyników kwestionariusza FKSI DRS względem wartości początkowej.

Z kolei w badaniu RECORD-1 jakość życia pacjentów w obu grupach (EVE oraz BSC) oceniana wg kwestionariusza FKSI DRS pogarszała się w czasie. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami EVE oraz BSC odnośnie do czasu do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza FKSI DRS.

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, typu *real-world*

Giorgi 2018

Wyniki badania podano dla populacji łącznej, nie uwzględniając subpopulacji zgodnej z wnioskowaną – po niepowodzeniu II linii wcześniejszego leczenia.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla terapii NIV przy medianie okresu obserwacji: 11,9 miesiąca (Giorgi 2018)

Punkt końcowy	NIV
	Mediana [95%CI]
Przeżycie całkowite (OS)	nr
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	4,4 mies. [3,7; 6,2]

nr – nie osiągnięto (ang. not reached)

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla terapii NIV (Giorgi 2018)

Czas	NIV
	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. OS	80% [76; 84]
12 mies. OS	63% [58; 68]
18 mies. OS	54% [48; 59]

W badaniu efektywności rzeczywistej Giorgi 2018 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,4 miesiąca. W momencie przeprowadzenia analizy, mediana przeżycia całkowitego pacjentów nie została osiągnięta, natomiast estymowany odsetek pacjentów z 12 miesięcznym OS wynosił 63%. Żaden z wyników nie uzyskał istotności statystycznej

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – odpowiedź na leczenie dla terapii NIV przy medianie okresu obserwacji: 11,9 miesiąca (Giorgi 2018)

Punkt końcowy	NIV, n/N (%)
Populacja ogólna	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	90/389 (23%)
Odpowiedź całkowita (CR)	3/389 (1%)

Punkt końcowy	NIV, n/N (%)
Odpowiedź częściowa (PR)	87/389 (22%)
Stabilna choroba	124/389 (32%)
Progresja choroby	141/389 (36%)
Odpowiedź niemożliwa do określenia	34/389 (9%) ^a
Populacja pacjentów leczonych w ≥3 linii leczenia	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	62/307 (20%)
Odpowiedź całkowita (CR)	2/307 (1%)
Odpowiedź częściowa (PR)	60/307 (20%)
Stabilna choroba	98/307 (32%)
Progresja choroby	120/307 (39%)
Odpowiedź niemożliwa do określenia	27/307 (9%)

Ogólną odpowiedź na leczenie NIV w badaniu Giorgi 2018 uzyskało 23% pacjentów. W badaniu raportowano także wyniki dla odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów leczonych NIV w ≥3 linii leczenia. Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w tej podgrupie wynosił 20% i był zbliżony do wyniku dla populacji ogólnej. Żaden z wyników nie uzyskał istotności statystycznej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie badań CheckMate 025 i RECORD-1

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zaprzestanie terapii – porównanie terapii NIV oraz BSC w terapii RCC

Przyczyna zaprzestania terapii	Minimalny okres obserwacji / Mediana okresu leczenia	CheckMate 025	RECORD-1
		NIV	BSC
	NIV vs BSC	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 1,9 mies.	398/406 (98%)	126/135 (93%)
SAE ogółem	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 1,9 mies.	194/406 (48%)	31/135 (23%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 1,9 mies.	65/406 (16%)	5/135 (4%)

W tabeli powyżej przedstawiono punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa raportowane w obu badaniach. Podczas analizy wyników dot. bezpieczeństwa dla porównywanych terapii należy mieć na uwadze znacznie krótszy okres leczenia BSC w badaniu RECORD-1. W badaniu CheckMate 025 mediana okresu leczenia NIV podczas pierwszej analizy pośredniej wynosiła 5,5 mies., natomiast w analizie finalnej 23,6 mies. Z kolei w badaniu RECORD-1 okres leczenia BSC podczas analizy finalnej wynosił 2,0 mies.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, była porównywalna: NIV 98% vs BSC 93%. Różnice dla PK z powyższej tabeli nie były istotne statystycznie.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AE związane z leczeniem (TRAE) – porównanie terapii NIV oraz BSC w terapii RCC

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji / Mediana okresu leczenia	CheckMate 025	RECORD-1
		NIV	BSC
	NIV vs BSC	n/N (%)	n/N (%)
TRAE niezależnie od stopnia nasilenia	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 1,9 mies.	zmęczenie (33%), nudności (14%), świąd (14%), biegunka (12%), obniżony apetyt (12%)	anemia (76%), zmęczenie (16%), zapalenie jamy ustnej (8%), astenia (8%), nudności (8%), utrata łaknienia (6%)
	64 mies. vs bd / 23,6 mies. vs 1,9 mies.	zmęczenie (35%), świąd (16%), nudności (15%), biegunka (14%), obniżony apetyt (12%)	
TRAE 3–4. stopnia	14 mies. vs ND / 5,5 mies. vs ND	anemia (2%), zmęczenie (2%), biegunka (1%), duszność (1%), hiperglikemia (1%), zapalenie płuc (1%)	bd
	64 mies. vs ND / 23,6 mies. vs ND	zmęczenie (3%), anemia (2%), zapalenie płuc (2%), biegunka (1%), hiperglikemia (1%)	
TRAE 3. stopnia	ND vs bd / ND vs 1,9 mies.	bd	anemia (5%), limfopenia (5%), hiperglikemia (1%), zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy (1%), zmęczenie (<1%), astenia (<1%)
TRAE 4. stopnia	ND vs bd / ND vs 1,9 mies.	bd	leukopenia (<1%), trombocytopenia (<1%)
AE niezależnie od stopnia nasilenia	14 mies. vs bd / 5,5 mies. vs 2,0 mies.	zmęczenie (56%), mokry kaszel (34%), nudności (28%), wysypka (28%), duszność wysiłkowa (27%)	zmęczenie (27%), astenia (23%), nudności (19%), infekcje (18%), kaszel (16%)
AE 3–4. stopnia	14 mies. vs ND / 5,5 mies. vs ND	zmęczenie (6%), duszność wysiłkowa (3%), ból pleców (3%), biegunka (2%), gorączka (1%), wysypka (1%), zmniejszenie apetytu (1%), ból stawów (1%)	bd
AE 3. stopnia	ND vs bd / ND vs 2,0 mies.	bd	astenia (4%), zmęczenie (3%), duszność (3%), infekcje (1%), utrata łaknienia (<1%), obrzęk obwodowy (<1%), ból głowy (<1%)
AE 4. stopnia	ND vs bd / ND vs 2,0 mies.	bd	zmęczenie (<1%)

W tabeli powyżej przedstawiono 5 najczęściej raportowanych TRAE oraz 5 AE. Wyniki raportowanych TRAE pochodzą:

- dla NIV z publikacji głównej do badania CheckMate 025 (Motzer 2015) oraz z publikacji Motzer 2020 dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji;
- dla BSC z publikacji głównej do badania RECORD-1 (Motzer 2008);

Z kolei wyniki raportowanych AE pochodzą z raportu FDA do badania CheckMate 025 dla ramienia NIV oraz z publikacji Motzer 2010 do badania RECORD-1 dla ramienia BSC.

Do najczęściej występujących AE związanych z leczeniem (TRAE) należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, świąd i nudności;
- u pacjentów leczonych BSC: anemia, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, astenia i nudności;

Z kolei do najczęściej występujących AE bez względu na związek z leczeniem należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, mokry kaszel, nudności i wysypka;

- u pacjentów leczonych BSC: zmęczenie, astenia i nudności;

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, typu *real-world*

Giorgi 2018

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – bezpieczeństwo ogółem dla terapii NIV (Giorgi 2018)

Punkt końcowy	NIV, n/N (%)
TRAE ogółem	124/389 (32%)
Najczęstsze ≤ 10%	Zmęczenie 51/389 (13%)
TRAE 3–4. stopnia	27/389 (7%)
SAE prowadzące do zaprzestania terapii	22/389 (6%)
SAE prowadzące do zaprzestania terapii uznane za potencjalnie związane z leczeniem	11/389 (3%) ^a
AE prowadzące do zgonu	0/389 (0%)
AE o podłożu immunologicznym	76/389 (20%)

W badaniu Giorgi 2018 u 32% pacjentów odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem było zmęczenie. Odsetek pacjentów zaprzestających terapii z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego był niski (6%), a u żadnego pacjenta nie raportowano zgonu spowodowanego wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, typu *real-world*

Verhaart 2021

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla terapii NIV przy medianie okresu obserwacji: 12,2 miesiąca (Verhaart 2021)

Punkt końcowy	NIV	
	Populacja łączna badania	Subpopulacja po niepowodzeniu II linii wcześniejszego systemowego leczenia
Przeżycie całkowite (OS), mediana [95%CI]	18,7 mies. [13,7; 23,7]	nr
12-mies. OS	62%	bd
18-mies. OS	51%	bd
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), mediana [95%CI]	5,6 mies. [4,2; 7,1]	6,7 mies. [4,7; 8,7]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	49/264 (19%)	15/102 (15%)

nr – nie osiągnięto (ang. not reached); bd – brak danych

W badaniu efektywności rzeczywistej Verhaart 2021 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących NIV po uprzednim niepowodzeniu II linii leczenia systemowego. Mediana przeżycia całkowitego u tych pacjentów nie została osiągnięta, a dla populacji łącznej badania wyniosła 18,7 miesiąca. Estymowany odsetek pacjentów z populacji łącznej z 12 miesięcznym OS wyniósł 62%.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA). Przeszukano także bazę European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Report (EudraVigilance 2021), prowadzonej przez EMA oraz bazę VigiBase, zarządzaną przez WHO Uppsala Monitoring Centre. Nie podano daty przeprowadzenia wyszukiwania.

Wnioskodawca odnalazł na stronie agencji URPL oraz EMA po 6 komunikatów z 2017, 2019, 2020 oraz 2021 roku o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Zgodnie z odnalezionymi komunikatami, ChPL oraz ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Opdivo uaktualniono o informacje o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepionego narządu litego oraz wystąpienia pemfigoidu, wysypki skórnej z pęcherzami, niedoczynności przytarczyc, limfohistiocytozy hemofagocytarnej lub zapalenia pęcherza o podłożu immunologicznym.

Źródła:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_en.pdf (data dostępu: 18.01.2022 r.)

https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf (data dostępu: 18.01.2022 r.)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf (data dostępu: 18.01.2022 r.)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2020-prac-meeting_en.pdf (data dostępu: 18.01.2022 r.)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac-meeting_en.pdf (data dostępu: 18.01.2022 r.)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac-meeting_en.pdf (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

Na stronie FDA wnioskodawca znalazł łącznie 6 dokumentów, które odnosiły się do bezpieczeństwa stosowania niwolumabu. W 2017 roku zamieszczono informację o identyfikacji potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem leku Opdivo po wprowadzeniu do obrotu, obejmujących ryzyko ciężkiej utraty wzroku, rozwarstwienia siatkówki oraz zespołu rozpadu guza. W tym samym roku opublikowano dwa komunikaty w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), dotyczące potencjalnego toksycznego działania niwolumabu na oczy, prowadzące do utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki oraz ryzyka powikłań po przeszczepieniu komórek macierzystych. W 2019 roku opublikowano komunikat FAERS dotyczący potencjalnego odrzucenia przeszczepu narządu litego po zastosowaniu niwolumabu. Z kolei w 2021 roku opublikowano dwa komunikaty FAERS dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia twardziny oraz martwiczego zapalenia powięzi w związku ze stosowaniem niwolumabu.

Źródła:

<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

Na stronie MHRA wnioskodawca odnalazł 3 komunikaty z 2017, 2019 oraz 2021 roku o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepu narządu u pacjentów leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem, zwiększonym ryzyku zakażenia przewodu pokarmowego lub reaktywacji wirusem cytomegalii u pacjentów leczonych niwolumabem (u pacjentów z objawami zapalenia jelita grubego konieczne wykonanie badań w kierunku wirusa cytomegalii) oraz o zwiększonym ryzyku poważnych skórnych zdarzeń niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions) obejmujących zespół Stevensa Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka u pacjentów leczonych lekami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ odpornościowy, w tym niwolumabem.

Źródła:

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/atezolizumab-tecentriqv-and-other-immune-stimulatory-anti-cancer-drugs-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars> (data dostępu: 18.01.2022 r.)

Ponadto wnioskodawca przedstawił zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie EudraVigilance oraz VigiBase. Szczegóły znajdują się w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 18.01.2022 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, MHRA i FDA. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, jakie powinny zostać uwzględnione w niniejszej AWA.

ChPL Opdivo (data ostatniej aktualizacji 08.12.2021 r.)

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), stwierdzonych przy podawaniu niwolumabu w monoterapii:

Jako działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) wskazano: zakażenie górnych dróg oddechowych; zmniejszenie łaknienia; ból głowy; duszność, kaszel; biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie; wysypka, świąd; bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów; uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk; limfocytopenia, hiperglikemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, neutropenia, małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglikemia, hiperkalcemia.

Jako działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wskazano: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli; reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna); niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy; odwodnienie; neuropatia obwodowa, zawroty głowy; niewyraźne widzenie, zespół suchego oka; częstoskurcz, migotanie przedsionków; nadciśnienie; wysięk opłucnowy; zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach; bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie; zapalenie stawów; niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek); ból, ból w klatce piersiowej; zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia, zmniejszenie masy ciała.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorem dla niwolumabu będzie najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. best supportive care).

Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących NIV z BSC. Natomiast odnaleziono jedno badanie randomizowane CheckMate 025, porównujące niwolumab z ewerolimusem (NIV vs EVE). W związku z tym wnioskodawca postanowił przeprowadzić porównanie pośrednie NIV z BSC (metodą Büchera) przez wspólną grupę referencyjną (EVE). W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie badań RCT porównujących EVE z BSC i w jego ramach odnaleziono badanie RECORD-1. W niniejszej AWA zamieszczono omówienie wyników powyższego porównania pośredniego.

Wnioskodawca zidentyfikował także 12 przeglądów systematycznych, w których oceniano stosowanie NIV w populacji docelowej lub zbliżonej do docelowej. Wyniki z tych przeglądów nie zostały opisane w ramach AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji również odstąpili od opisanego wymienionych wyżej badań wtórnych, ponieważ nie dostarczają one nowych dowodów ponad te przedstawione przez wnioskodawcę.

Badania CheckMate 025 oraz RECORD-1 cechowały się heterogenicznością – różniły się między sobą odnośnie do metodyki. Badanie CheckMate 025 było badaniem otwartym w układzie 1:1, podczas gdy badanie RECORD-1 zaprojektowano jako podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie 2:1.

Kryteria włączenia w odnalezionych badaniach klinicznych w dużej mierze były spójne z populacją docelową zdefiniowaną w ramach wniosku refundacyjnego. Potencjalny czynnik różniący pomiędzy próbą badaną oraz populacją refundacyjną stanowiła możliwość włączenia do badań CheckMate 025 oraz RECORD-1 również pacjentów po niepowodzeniu jednej terapii antyangiogennej, podczas gdy proponowane kryteria refundacyjne wskazują na konieczność udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem dwóch linii leczenia anty-VEGF. Analiza charakterystyki wyjściowej wskazywała, iż u 28% pacjentów z badania CheckMate 025 oraz 26% pacjentów z badania RECORD-1 stosowano uprzednio dwie linie leczenia antyangiogennego, przez co populacja badana jedynie w części jest zgodna z definicją populacji docelowej. Wnioskodawca oparł wnioskowanie na wynikach ogólnej populacji z badań.

Wyniki porównania pośredniego NIV vs. BSC dla oceny OS przedstawiono w dwóch wariantach: z i bez uwzględnienia *cross-over* z badania RECORD-1. OS dla dłuższego okresu obserwacji dla wariantu z uwzględnieniem *cross-over* wynosił: HR = 0,44 [95%CI: 0,16; 1,21], z kolei OS dla wariantu bez uwzględnienia *cross-over* wynosił: HR = 0,63 [95%CI: 0,46; 0,88] (również dłuższego okresu obserwacji). W drugim przypadku wynik był istotny statystycznie na korzyść NIV.

Przeżycie wolne od progresji było oceniane na dwa różne sposoby: w badaniu CheckMate 025 oceny dokonywali sami badacze na podstawie kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu RECORD-1 ocena PFS została przeprowadzona przez badaczy oraz niezależny komitet wg kryteriów RECIST 1.0. PFS dla dłuższego okresu obserwacji wyniósł HR = 0,27 [95%CI: 0,20; 0,36] i był to wynik istotny statystycznie na korzyść NIV.

Odpowiedź na leczenie była raportowana spójnie w badaniach CheckMate 025 i RECORD-1. Nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie, wobec czego wyniki dla wskaźnika odpowiedzi na leczenie są równe statystykom podawanym dla częściowej odpowiedzi na leczenie. Wynik porównania pośredniego dla PR wyniósł RR = 33,39 [95%CI: 1,77; 630,63] (biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji z badania CheckMate 025). Progresja choroby jako ostatni wskaźnik odpowiedzi na leczenie najczęściej wystąpiła w grupie bez aktywnego leczenia, co jest spodziewanym efektem. Wynik porównania pośredniego dla tego punktu końcowego wyniósł RR = 0,52 [95%CI: 0,36; 0,73] (biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji z badania CheckMate 025).

W badaniu CheckMate 025 dla NIV vs EVE jakość życia pacjentów oceniano na podstawie wyników kwestionariuszy FKSI-DRS oraz EQ-5D, z kolei w badaniu RECORD-1 dla EVE vs BSC jakość życia pacjentów raportowano przy użyciu kwestionariuszy FKSI-DRS oraz EORTC QLQ-C30. Pomimo tego, że w obu badaniach jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKSI-DRS nie było możliwe porównanie pośrednie NIV vs BSC z uwagi na różny sposób przedstawionych wyników³⁰. W badaniu CheckMate 025 odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych NIV w porównaniu z EVE (MD = 1,6 [95%CI: 1,4; 1,9], p<0,001). Z kolei w badaniu RECORD-1 jakość życia pacjentów w obu grupach (EVE oraz BSC) oceniana wg kwestionariusza FKSI-DRS pogarszała się w czasie (HR = 0,75 [95% CI: 0,53; 1,06], p = 0,053).

W przypadku analizy bezpieczeństwa, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań, odstąpiono od przeprowadzania porównania pośredniego metodą Buchera. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji w analizie wnioskodawcy przedstawiono w formie zestawienia wyników. Do najczęściej występujących AE związanych z leczeniem (TRAE) należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, świąd i nudności;
- u pacjentów leczonych BSC: anemia, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, astenia i nudności.

Wnioskodawca odnalazł jedno badanie efektywności praktycznej dla niwolumabu stosowanego w populacji docelowej (Giorgi 2018). W badaniu tym ponad 75% pacjentów z przerzutowym RCC otrzymywało NIV w trzeciej lub kolejnej linii leczenia. W odniesieniu do wyników mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,4 mies [95%CI: 3,7; 6,2]. W momencie przeprowadzenia analizy mediana przeżycia całkowitego pacjentów

³⁰ W badaniu oceniającym NIV vs EVE (CheckMate 025) raportowano średnią zmianę wyników kwestionariusza FKSI DRS w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej. Z kolei w badaniu RECORD-1 raportowano czas do pogorszenia jakości życia w odniesieniu do oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza FKSI DRS dla porównania EVE vs BSC.

w badaniu Giorgi 2018 nie została osiągnięta, natomiast estymowany odsetek pacjentów z 12 miesięcznym przeżyciem wynosił 63%. Ogólną odpowiedź na leczenie NIV w badaniu Giorgi 2018 uzyskało 23% pacjentów.

W ramach dodatkowych dowodów analitycy Agencji włączyli do analizy badanie rzeczywistej praktyki klinicznej zidentyfikowane na etapie weryfikacji analiz względem niespełniania wymagań minimalnych – Verhaart 2021. Wyniki badania są spójne z wynikami badania Giorgi 2018.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorem – BSC. Ponadto nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji w 100% zgodnej z wnioskowaną (po niepowodzeniu dwóch linii terapii z zastosowaniem preparatu anty-VEGF) – analizę przeprowadzono na podstawie badań, w których brali udział również pacjenci po niepowodzeniu leczenia jedną linią terapii z zastosowaniem leku anty-VEGF.

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu niwolumabem należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, imfocytopenia, hiperglikemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, neutropenia, małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglikemia, hiperkalcemia.

Podsumowując, przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie wskazuje, iż NIV w porównaniu do aktualnie stosowanej w trzeciej linii leczenia terapii BSC, istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Niemniej jednak wnioskowanie oparte jest o porównanie pośrednie obarczone dużym ryzykiem błędu, a porównywane badania cechują się dużą heterogenicznością. Brak jest dowodów naukowych lepszej jakości, które pozwoliłyby na porównanie zastosowania niwolumabu i wskazanego komparatora, z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, wskazanych we wniosku refundacyjnym.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji dorosłych pacjentów zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. Best Supportive Care, BSC)

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo przedstawiono także wariant z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada horyzontowi dożywności.

Model

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny typu podzielonego przeżycia (ang. partitioned survival model, PSM), który zaadaptowano do polskich warunków. Dostosowanie modelu obejmowało modyfikację założeń i ustawień analizy, wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, uzupełnienia arkuszy wynikowych oraz uzupełnienia danych dla efektywności i użyteczności stanów zdrowia.

Model składa się z trzech stanów zdrowia:

- brak progresji,
- progresja choroby,
- zgon.

Stanem początkowym w modelu jest stan wolny od progresji choroby, z którego pacjent może następnie przejść do stanu progresji lub do stanu zgonu. Prawdopodobieństwo przejścia między stanami w modelu wyznacza się na podstawie danych klinicznych dotyczących PFS i OS. Koszty oraz efekty zdrowotne obliczane są na podstawie informacji o czasie dyskontynuacji leczenia oraz czasie spędzonym w danym stanie zdrowia.

Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie (28 dni). Uwzględniono korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Mediana wieku pacjentów, oraz odsetek kobiet zostały zaczerpnięte z badania CheckMate 025.

Skuteczność kliniczna

Efektywność porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań CheckMate 025 oraz RECORD-1.

Krzywe przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego dla ramienia niwolumabu zostały wyznaczone na podstawie danych z badania CheckMate 025. Krzywe przeżycia dla ramienia BSC określono w oparciu o współczynnik HR z porównania pośredniego względem niwolumabu poprzez wspólną grupę referencyjną (ewrolimus) z badań CheckMate 025 oraz RECORD-1. Uwzględniony w obliczeniach współczynnik HR dla porównania NIV vs BSC uwzględniał korektę *cross-over*.

Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie kryteriów dopasowania AIC (ang. Akaike Information Criterion), AICc (ang. corrected Akaike Information Criterion), BIC (ang. Bayesian Information Criteria) oraz wizualnej oceny dopasowania krzywych.

W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych. Częstość zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o dane z badań CheckMate025 oraz RECORD-1 – uwzględniono zdarzenia co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u $\geq 15\%$ badanych.

Tabela 34. Dane wejściowe do modelu – skuteczność kliniczna

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie	
Charakterystyka populacji			
Wiek, średnia [lata]	62	Badanie CheckMate 025	
Odsetek kobiet [%]	24,6%		
Modele parametryczne			
Przeżycie wolne od progresji, PFS	Rozkład Sklejany szans z 2 węzłami	Wybór w oparciu o ocenę statystyczną i wizualną dopasowania, dane kliniczne z badania CheckMate 025. Dla BSC oszacowano w oparciu o HR pochodzący z porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę.	
Przeżycie całkowite, OS	Rozkład log-logistyczny		
Czas trwania leczenia, TTD	Rozkład sklejany normalny z 2 węzłami		
Odpowiedź na leczenie			
NIV	22,93%	CheckMate 025	
BSC	RR 30,78	Porównanie pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę, dane z badań CheckMate 025 oraz RECORD-1	
Zdarzenia niepożądane			
Anemia	NIV	2%	NIV: badanie CheckMate 025 BSC: badanie RECORD-1
	BSC	5%	
Biegunka	NIV	1%	
	BSC	0%	
Hiperglikemia	NIV	1%	
	BSC	1%	
Zapalenie płuc	NIV	2%	
	BSC	0%	
Zmęczenie	NIV	3%	
	BSC	1%	
Limfopenia	NIV	0%	
	BSC	5%	
Zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy	NIV	0%	
	BSC	1%	

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, monitorowania terapii, leczenia podtrzymującego stosowanego przed i po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz związane z opieką paliatywną.

Metodykę szacowania kosztu BSC przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną do raportu OT.4351.11.2017 dot. substancji kabozantynib w leczeniu zaawansowanego raka nerki. W ramach BSC uwzględniono:

- Ambulatoryjną opiekę specjalistyczną,
- Hospitalizacje (onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, onkologia, ortopedia),
- Hospicjum domowe oraz hospicjum stacjonarne,
- Radioterapię paliatywną,
- Farmakoterapię (antybiotykoterapia, analgetyki),
- Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

Szczegóły dotyczące szacowania kosztu BSC przedstawiono w rozdziale 3.7.4 AE Wnioskodawcy. Koszt BSC stosowanego przed progresją oraz stosowanego po progresji jest jednakowy.

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w naliczanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia.

Tabela 35. Dane wejściowe do modelu – koszty

Parametr	Wartość	Źródło/ uzasadnienie
Koszt niwolumabu (240 mg)		Dane Wnioskodawcy
Koszt BSC (na cykl)	Perspektywa NFZ: 1 517,26 zł Perspektywa wspólna: 1 523,49 zł	Opisane w rozdziale 3.7.4 AE Wnioskodawcy
Koszt podania NIV	486,72 zł	Świadczenie 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
Koszt monitorowania terapii niwolumabem (na cykl)	246,08* zł	Świadczenie 5.08.08.000016 Diagnostyka w programie leczenia raka nerki
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych ≥3. stopnia		
Anemia	Perspektywa NFZ: 2 364,05 zł Perspektywa wspólna: 2 364,05 zł	Średnia wartość hospitalizacji grup JGP: S05, S06, S07; ważona liczbą hospitalizacji poszczególnych grup oraz Świadczenie 5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
Biegunka	Perspektywa NFZ: 1 964,31 zł Perspektywa wspólna: 1 968,39 zł	Średnia wartość hospitalizacji grupy JGP K26.
Hiperglikemia	Perspektywa NFZ: 3 369,11 zł Perspektywa wspólna: 3 369,11 zł	Średnia wartość hospitalizacji grupy JGP K37.
Zapalenie płuc	Perspektywa NFZ: 4 199,24 zł Perspektywa wspólna: 4 199,24 zł	Średnia wartość hospitalizacji grup JGP: D18, D47, D48; ważona liczbą hospitalizacji poszczególnych grup
Zmęczenie	Perspektywa NFZ: 40,00 zł Perspektywa wspólna: 40,00 zł	Świadczenie 5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
Limfopenia	0,00 zł	W związku z tym że występują tylko w ramieniu BSC, konserwatywnie przyjęto koszt ich leczenia równy 0 zł.
Zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy	0,00 zł	
Pozostałe koszty		
Koszty po progresji choroby (na cykl)	Perspektywa NFZ: 1 517,26 zł Perspektywa wspólna: 1 523,49 zł	Koszt BSC
Koszty związane z opieką paliatywną	4 299,59 zł	Świadczenia: 5.15.00.0000146 Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz 5.15.00.0000149 Osobodzień w hospicjum domowym

* - zakładając że rok ma 52 tygodnie;

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano wartości użyteczności pochodzące z badania CheckMate 025, zbierane z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 36. Dane wejściowe do modelu – wartości użyteczności.

Stan	Użyteczność
Progresja choroby	
Brak progresji: całkowita/częściowa odpowiedź	
Brak progresji: stabilna postać choroby	

Alternatywne wartości użyteczności pochodzące z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie NFZ

Parametr		NIV	BSC
Efekt	QALY		
	LY		
Efekt inkrementalny	QALY		
	LY		
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LY]			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LY]			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

Złożenia poszczególnych scenariuszy oraz wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2. Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy PSA przedstawiono z uwzględnieniem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Rysunek 1. Analiza PSA – krzywa opłacalności,

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie wnioskowanej technologii z jednym komparatorem – BSC (patrz również rozdz. 3.6. niniejszej AWA)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (Rozdział 8 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy):

- „Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.”
- „W badaniu CheckMate 025 po progresji choroby u pacjentów mogło być stosowane aktywne leczenie. Takie postępowanie nie będzie możliwe w Polsce, w szczególności pacjenci po NIV nie będą mogli zastosować kolejnej linii leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że ta niezgodność nie wpływa na wyniki przed progresją choroby. Różnice mogą wpływać natomiast na krzywe OS. Niemniej jednak stosowanie kolejnych linii dopuszczalne było w obydwu ramionach badania CheckMate 025 (w szczególności dopuszczalny był cross-over po progresji w ramieniu EVE). W konsekwencji stosowanie kolejnych linii w badaniu nie prowadzi do przeszacowania względnego efektu w zakresie OS na korzyść NIV (a najprawdopodobniej prowadzi wręcz do jego niedoszacowania, jako że możliwość stosowania kolejnych linii leczenia, w szczególności cross-over w większym stopniu zwiększa OS w ramieniu terapii o niższej skuteczności, tj. w tym przypadku EVE).”
- „Krzywe OS i PFS ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniu CheckMate 025, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty opisane w rozdziale 3.2.”
- „W badaniu ChcekMate 025 dopuszczalne było kontynuowanie leczenia NIV po progresji w zakresie, który wydaje się szerszy niż jest to dopuszczalne zgodnie z kryteriami projektu programu lekowego. W konsekwencji przyjęcie krzywej TTD w oparciu o badanie kliniczne prowadzi najprawdopodobniej do zawyżenia kosztów NIV, stanowi zatem podejście konserwatywne.”
- Nie odnaleziono jednak bardziej wiarygodnych źródeł danych o jakości życia pacjentów z populacji docelowej. Wpływ przyjętych danych na wynik analizy został przeanalizowany w ramach analizy wrażliwości.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu przeprowadzona została walidacja wewnętrzna. Walidacja ta polegała na:

- sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki;
- weryfikacji poprawności kodu źródłowego;
- przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono porównanie modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano analizy Edwards 2018 oraz NICE 2016.

Zestawienie założeń i wyników odnalezionych modeli przedstawiono w rozdziale 6.2 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji dorosłych pacjentów zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia. Wnioskowaną technologię porównano z BSC.



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (leki Opdivo) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2022-2023).

Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Opdivo nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że NIV będzie finansowany w leczeniu raka nerkowokomórkowego w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022 roku.

Koszty

W analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono: koszty podania, koszt monitorowania terapii, koszty BSC, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji choroby i koszty opieki paliatywnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów stosujących w pierwszej i drugiej linii terapii anty-VEGF, a więc pacjentów, którzy w pierwszej linii zastosowali sunitynib lub pazopanib, a następnie w drugiej linii – aksytynib lub kabozantynib. Wnioskodawca wykorzystał dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.10 w latach 2016-2020. Celem oszacowania populacji docelowej przeprowadzono następujące kroki:

1. Przeprowadzono prognozę liczby pacjentów w drugiej linii.
2. Określono udziały pacjentów leczonych aksytynibem lub kabozantynibem w drugiej linii.
3. Określono odsetek pacjentów przerywających leczenie aksytynibem i kabozantynibem.
4. Określono odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia.
5. Określono odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania niwolumabu.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5 Analizy Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

Tabela 39. Podsumowanie założeń oszacowań populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów leczonych w programie B.10 w drugiej linii RCC	2022 r. – 1012 2023 r. – 1034	Prognoza logarytmiczna na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ i Uchwały Prezesa NFZ na lata 2016-2020
Udziały pacjentów leczonych w drugiej linii	[redacted]	Statystyki NFZ
Odsetek pacjentów przerywających leczenie	[redacted]	Statystyki NFZ
Odsetek pacjentów potencjalnie rozpoczynających kolejną linię leczenia	[redacted]	Statystyki NFZ
Odsetek pacjentów bez przeciwwskazań do NIV	[redacted]	Założenie

Koszty

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, monitorowania terapii, leczenia podtrzymującego stosowanego przed i po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz związane z opieką paliatywną. Oszacowania kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

Tabela 40. Podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet (w PLN)

Parametr	Koszt	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt niwolumabu (240 mg)	[redacted]	[redacted]
Koszt podania niwolumabu	486,72	
Koszt BSC (na cykl)	1 517,26	1 523,49
Koszty po progresji choroby (na cykl)	1 517,26	1 523,49
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Niwolumab: 183,05 BSC: 172,79	Niwolumab: 183,09 BSC: 172,79
Koszty związane z opieką paliatywną	4 299,59	

Skuteczność kliniczna

W analizie wpływu na budżet uwzględniono zaczerpnięte z analizy ekonomicznej: czas trwania leczenia oraz przeżycie całkowite pacjentów.

Tabela 41. Dane wejściowe do modelu – skuteczność kliniczna

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
Przeżycie wolne od progresji, PFS	Rozkład sklejany szans z 2 węzłami	Zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.
Przeżycie całkowite, OS	Rozkład log-logistyczny	
Czas trwania leczenia, TTD	Rozkład sklejany normalny z 2 węzłami	

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	[redacted]	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na brak alternatywnych opcji leczenia założono 100% rozpowszechnienie terapii niwolumabem w populacji docelowej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Produkt Opdivo w przypadku w przypadku refundacji w ocenianym wskazaniu zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1144.0, Niwolumab
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 7 Analizy Wpływu na Budżet wnioskodawcy):

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.”
- „W ramach oszacowania liczebności populacji uwzględniono pacjentów przerywających leczenie aktywnym lub kabozantynibem. Część z tych pacjentów może nie spełniać kryteriów kwalifikacji do leczenia NIV (leczenie w trzeciej linii po zastosowaniu dwóch terapii anty-VEGF) ze względu na wcześniejsze zastosowanie INF α . Potencjalne zawyżenie liczebności populacji będzie jednak niewielkie, gdyż INF α obecnie nie jest stosowany, a wcześniej (do połowy 2019 roku) był stosowany w relatywnie niewielkiej grupie pacjentów i w szerszym wskazaniu. Przyjęte podejście jest konserwatywne.”
- „Udziały leków w drugiej linii (AXI, KAB, NIV, EVE) określono na podstawie udziałów tych leków w programie B.10. Liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami zawierają również osoby leczone nimi w ścieżce po INF α w pierwszej linii.”
- „Prognozę udziałów leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia w programie B.10 (w szczególności udziały AXI i KAB) przeprowadzono zakładając, że w kolejnych latach będą one się utrzymywać się na poziomie z 2020 roku (dla nowo włączanych pacjentów na drugą linię). Wydaje się, że sytuacja w programie lekowym jest ustabilizowana, niemniej jednak nie można wykluczyć, że udziały te zmienią się w kolejnych latach. Biorąc jednak pod uwagę dotychczasowe trendy potencjalnym kierunkiem zmian jest dalszy wzrost udziału KAB i spadek udziału AXI. W konsekwencji sumaryczny udział tych leków będzie prawdopodobnie stabilny, zatem potencjalne fluktuacje nie powinny mieć istotnego wpływu na liczebność populacji docelowej.”
- „Przyjęto uproszczające założenie, że pacjent, który przerwie leczenie w danym roku, rozpoczyna leczenie w kolejnej linii dopiero w roku następnym. W rzeczywistej praktyce klinicznej oraz obowiązujących warunkach refundacyjnych pacjenci mogą rozpoczynać leczenie również w tym samym roku w którym doszło do jego przerwania, jednak rzeczywisty i tak dokładny przepływ pacjentów nie jest możliwy do oszacowania w oparciu o dostępne dane.”
- „Odsetek pacjentów przechodzących z drugiej linii leczenia do trzeciej linii może być przeszacowany, jako że bazuje na odsetku pacjentów przechodzących z pierwszej linii na drugą linię. Niemniej jednak brak jest precyzyjnych danych dot. potencjalnej wartości tego parametru. W celu zbadania wpływu niepewności w zakresie tego odsetka na oszacowanie liczebności populacji i wydatków przeprowadzono analizy wrażliwości.”
- „W analizie przyjęto arbitralny odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania NIV ze względu na brak danych pozwalających przeprowadzenie oszacowania tego parametru.”

Ograniczenia wskazane przez analityków:

- nie zidentyfikowano*

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna



Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 2 aneksu A do analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (leki Opdivo) w populacji dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad niniejszą AWA nie zidentyfikowano uwag (opinii ekspertów, analityków Agencji, innych) do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu leczenia zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anti-VEGF przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Opdivo*, *nivolumab*, *renal cel carcinoma* (lub inna w zależności od wersji językowej).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (SMC 2017, NICE 2016 oraz IQWiG 2016) i jedną rekomendację pozytywną warunkową (CADTH 2016) dla finansowania niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anti-VEGF. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie przewagi niwolumabu nad ewerolimusem i akceptowalną toksyczność, z kolei w rekomendacji pozytywnej warunkowej zwraca się uwagę na poprawę opłacalności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla substancji niwolumab (lek Opdivo)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2017 (Szkocja)	Monoterapia, leczenie zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach terapii anti-VEGF)	Niwolumab jest rekomendowany w ramach SMC Niwolumab, w porównaniu z lekami z grupy ssaczego celu rapamycyny (mTOR), istotnie zwiększał OS (ang. overall survival) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymywali jeden lub dwa wcześniejsze schematy leczenia antyangiogennego. Niniejsza ocena SMC uwzględnia korzyści płynące z Patient Access Scheme (PAS), który poprawia opłacalność niwolumabu. Ocena jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w NHS Scotland lub po cenie katalogowej, która jest równoważna lub niższa.
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Monoterapia, leczenie zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach terapii anti-VEGF)	Niwolumab jest zalecany do refundowania, w ramach wskazań rejestracyjnych, jako opcja dla uprzednio leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, gdy podmiot odpowiedzialny dostarcza niwolumab zgodnie z ustaleniami handlowymi. Niwolumab wydłużył przeżycie całkowite w porównaniu z ewerolimusem, ale nie było pewności co do stopnia korzyści w zakresie przeżycia mierzonego w perspektywie długoterminowej. Większość inkrementalnych wskaźników efektywności kosztowej (ICER) dla niwolumabu w porównaniu z jakimkolwiek komparatorem wynosiła poniżej 50 000 GBP na uzyskany rok życia skorygowany o jego jakość (QALY). Komitet przyznał, że scenariusze zakładające większą długoterminową korzyść w zakresie przeżycia zmniejszyły ICER. Stwierdzono, że przy zastosowaniu maksymalnej wagi do QALY, która jest możliwa zgodnie z kryteriami końca życia, ICER dla niwolumabu mieści się w zakresie opłacalnego leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2016 (pERC) (Kanada)</p>	<p>Monoterapia, leczenie zaawansowanego lub przerzutowego RCC u pacjentów z dobrym stanem sprawności z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anti-VEGF</p>	<p>pERC zaleca refundację niwolumabu pod warunkiem poprawy opłacalności kosztowej. Refundacja powinna dotyczyć leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z progresją choroby po co najmniej jednej zastosowanej linii terapii systemowej środkami antyangiogennymi w dobrym stanie sprawności. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Opinia została wydana, ponieważ wg pERC istnieje korzyść kliniczna z zastosowania niwolumabu w porównaniu do ewerolumusu na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie istotnej poprawie profilu toksyczności. Niemniej jednak przy przedstawionej cenie niwolumab nie jest opłacalny u pacjentów wcześniej leczonych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. pERC uznało, że niwolumab może znacząco wpływać na budżet.</p>
<p>IQWiG 2016 (Niemcy)</p>	<p>Monoterapia, leczenie zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu (co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anti-VEGF)</p>	<p>Pozytywna rekomendacja dla refundacji niwolumabu.</p> <p>U pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC wykazano znaczną korzyść z zastosowania NIV w porównaniu z EVE, u pacjentów ze złym rokowaniem wg MSKCC wykazano korzyść z zastosowania NIV w porównaniu z EVE.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku Opdivo (fiol. 4 ml i fiol. 10 ml) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania.	Nie dotyczy
Belgia	100%	Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono), rak przełyku adjuwant.	Tak
Bulgaria	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina.	Nie dotyczy
Chorwacja	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, rak pęcherza moczowego.	Nie dotyczy
Cypr	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, rak pęcherza moczowego (2L - Opdivo mono).	Nie dotyczy
Czechy	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, rak pęcherza moczowego (2L - Opdivo mono).	Nie dotyczy
Dania	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono).	Nie dotyczy
Estonia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania.	Nie dotyczy
Francja	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina.	Nie dotyczy
Grecja	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono), rak pęcherza moczowego (Opdivo mono), złośliwy międzybłoniak opłucnej (1L - Opdivo+Yervoy).	Nie dotyczy
Hiszpania	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo+Yervoy), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina.	Nie dotyczy
Holandia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, rak pęcharza moczowego, chłoniak Hodgkina.	Tak
Irlandia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono)	Nie dotyczy

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Islandia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono).	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina.	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono), rak przełyku adjuwant.	Nie dotyczy
Łotwa	100%	Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono).	Nie dotyczy
Malta	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono), rak pęcherza moczowego (Opdivo mono), złośliwy międzybłoniak opłucnej (1L - Opdivo+Yervoy).	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Wszystkie zarejestrowane wskazania.	Nie dotyczy
Norwegia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono).	Nie dotyczy
Portugalia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, rak pęcharza moczowego, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono).	Nie dotyczy
Rumunia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo +Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina.	Nie dotyczy
Słowacja	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi.	Nie dotyczy
Słowenia	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, rak pęcherza moczowego (Opdivo mono).	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina.	Nie dotyczy
Szwecja	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), zaawansowany rak nerki (1L - Opdivo+Yervoy), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono).	Nie dotyczy
Węgry	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina, rak pęcherza moczowego (Opdivo mono)	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy	100%	Refundowane wskazania: Zaawansowany czerniak 1L (Opdivo mono), Opdivo (Czerniak adjuwant), zaawansowany rak nerki (2L - Opdivo mono), niedrobnokomórkowy rak płuca (2L - Opdivo mono), rak głowy i szyi, chłoniak Hodgkina.	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo (niwolumab) jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W wszystkich przypadkach finansowania leku ze środków publicznych poziom refundacji wynosi 100%. W Austrii, Niemczech i Finlandii lek Opdivo finansowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Z kolei w zdecydowanej większości krajów (w 25), w których lek jest finansowany, refundowane wskazania obejmują zaawansowanego czerniaka, zaawansowanego raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka głowy i szyi, chłoniaka Hodgkina oraz zaawansowanego raka przełyku. Na Łotwie lek jest refundowany jedynie we wskazaniu zaawansowany czerniak. W 18 krajach lek Opdivo finansowany jest w I oraz w II linii raka nerki, a w 7 jedynie w leczeniu II linii zaawansowanego raka nerki. Zatem poza Austrią, Niemcami i Finlandią, gdzie lek jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w żadnym innym kraju produkt leczniczy Opdivo nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2 grudnia 2021 r., znakiem pisma: PLR.4500.3509.2021.15.KKL oraz PLR.4500.3508.2021.17.KKL (data wpływu do AOTMiT 02.12.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518;
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501.

Problem zdrowotny

Rak nerki, czyli rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma; ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków RCC wyniosła łącznie 5 214 przypadków (3 214 nowych przypadków wśród mężczyzn oraz 2 000 nowych przypadków wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności ASW wyniósł kolejno 10,2/100 000 wśród mężczyzn oraz 5,1/100 000 mieszkańców wśród kobiet. Z kolei standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku – ESP 2013 wyniósł kolejno 19,7/100 000 wśród mężczyzn oraz 9,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet.

Śmiertelność z powodu raka nerkowokomórkowego w 2019 roku w Polsce wyniosła łącznie 2 579 przypadków (1 602 zgonów wśród mężczyzn oraz 947 zgonów wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł kolejno 4,2/100 000 wśród mężczyzn oraz 1,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet. Z kolei standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł kolejno 10,5/100 000 wśród mężczyzn oraz 4,5/100 000 mieszkańców wśród kobiet.

Rekomendacje kliniczne

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają leczenie farmakologiczne zaawansowanego raka nerkowokomórkowego poprzez terapię systemową. W przypadku wnioskowanego leku rekomendacje zalecają wykorzystanie niwolumabu w II lub III linii leczenia w zależności od terapii stosowanych wcześniej.

Polskie wytyczne PTOK w III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki zalecają niwolumab w leczeniu uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych.

Polskie wytyczne PTU wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki.

Najnowsze wytyczne EAU 2021 zalecają chorym z jasnokomórkowym rakiem nerki opornym na terapię anti-VEGF będących po wcześniejszej jednej lub dwóch liniach terapii, nieleczonych wcześniej lekiem należącym do przeciwciał monoklonalnych blokujących sygnały pochodzące z punktów kontrolnych układu odpornościowego, zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu.

Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. Z tego względu, jako preferowaną terapię w leczeniu jasnokomórkowego raka nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby zaleca się niwolumab. Obok niwolumabu wymienia się kabozatynib lub terapię skojarzoną ipilimumab + niwolumab.

Zgodnie z wytycznymi AHS, pacjentom z korzystną oceną ryzyka choroby według IMDC, zaleca stosowanie niwolumabu w ramach III linii leczenia, po wcześniejszym stosowaniu aksytynibu lub kabozantynibu w ramach II linii leczenia oraz sunitynibu lub pazopanibu w I linii.

W dokumencie europejskiego towarzystwa ESMO przedstawiono 4 warianty terapii stosowanej w III linii leczenia. U pacjentów leczonych uprzednio dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozatynibu, jeśli są one dostępne, jako terapia standardowa. Wśród opcjonalnych technologii możliwych do zastosowania w tej ścieżce terapeutycznej znalazł się ewerolimus.

Zalecanymi przez hiszpańskie wytyczne SEOM opcjami są **niwolumab** lub kabozantynib, u pacjentów z zaawansowanym RCC, wcześniej leczonych jednym lub dwoma antyangiogennymi inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, leczenie zaawansowanego raka nerki w trzeciej linii, powinno być rozważane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną wydolnością narządową, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia systemowego. U pacjentów leczonych wcześniej w ramach I i II linii preparatami z grupy anty-VEGF, zalecaną terapią stosowaną w trzeciej linii jest niwolumab.

Alternatywne technologie medyczne

Przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorem dla niwolumabu będzie najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. best supportive care).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących NIV z BSC. Natomiast odnaleziono jedno badanie randomizowane CheckMate 025, porównujące niwolumab z ewerolimusem (NIV vs EVE). W związku z tym wnioskodawca postanowił przeprowadzić porównanie pośrednie NIV z BSC (metodą Büchera) przez wspólną grupę referencyjną (EVE). W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie badań RCT porównujących EVE z BSC i w jego ramach odnaleziono badanie RECORD-1. W niniejszej AWA zamieszczono omówienie wyników powyższego porównania pośredniego.

Wnioskodawca zidentyfikował także 12 przeglądów systematycznych, w których oceniano stosowanie NIV w populacji docelowej lub zbliżonej do docelowej. Wyniki z tych przeglądów nie zostały opisane w ramach AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji również odstąpili od opisanego wymienionych wyżej badań wtórnych, ponieważ nie dostarczają one nowszych dowodów ponad te przedstawione przez wnioskodawcę.

Badania CheckMate 025 oraz RECORD-1 cechowały się heterogenicznością – różniły się między sobą odnośnie do metodyki. Badanie CheckMate 025 było badaniem otwartym w układzie 1:1, podczas gdy badanie RECORD-1 zaprojektowano jako podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie 2:1.

Kryteria włączenia w odnalezionych badaniach klinicznych w dużej mierze były spójne z populacją docelową zdefiniowaną w ramach wniosku refundacyjnego. Potencjalny czynnik różniący pomiędzy próbą badaną oraz populacją refundacyjną stanowiła możliwość włączenia do badań CheckMate 025 oraz RECORD-1 również pacjentów po niepowodzeniu jednej terapii antyangiogennej, podczas gdy proponowane kryteria refundacyjne wskazują na konieczność udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem dwóch linii leczenia anty-VEGF. Analiza charakterystyki wyjściowej wskazywała, iż u 28% pacjentów z badania CheckMate 025 oraz 26% pacjentów z badania RECORD-1 stosowano uprzednio dwie linie leczenia antyangiogennej, przez co populacja badana jedynie w części jest zgodna z definicją populacji docelowej. Wnioskodawca oparł wnioskowanie na wynikach ogólnej populacji z badań.

Wyniki porównania pośredniego NIV vs. BSC dla oceny OS przedstawiono w dwóch wariantach: z i bez uwzględnienia *cross-over* z badania RECORD-1. OS dla dłuższego okresu obserwacji dla wariantu z uwzględnieniem *cross-over* wynosił: HR = 0,44 [95%CI: 0,16; 1,21], z kolei OS dla wariantu bez uwzględnienia *cross-over* wynosił: HR = 0,63 [95%CI: 0,46; 0,88] (również dłuższego okresu obserwacji). W drugim przypadku wynik był istotny statystycznie na korzyść NIV.

Przeżycie wolne od progresji było oceniane na dwa różne sposoby: w badaniu CheckMate 025 oceny dokonywali sami badacze na podstawie kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu RECORD-1 ocena PFS została przeprowadzona przez badaczy oraz niezależny komitet wg kryteriów RECIST 1.0. PFS dla dłuższego okresu obserwacji wyniósł HR = 0,27 [95%CI: 0,20; 0,36] i był to wynik istotny statystycznie na korzyść NIV.

Odpowiedź na leczenie była raportowana spójnie w badaniach CheckMate 025 i RECORD-1. Nie odnotowano żadnych przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie, wobec czego wyniki dla wskaźnika odpowiedzi na leczenie są równe statystykom podawanym dla częściowej odpowiedzi na leczenie. Wynik porównania pośredniego dla PR wyniósł RR = 33,39 [95%CI: 1,77; 630,63] (biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji z badania CheckMate 025). Progresja choroby jako ostatni wskaźnik odpowiedzi na leczenie najczęściej występowała w grupie bez aktywnego leczenia, co jest spodziewanym efektem. Wynik porównania pośredniego dla tego punktu końcowego wyniósł RR = 0,52 [95%CI: 0,36; 0,73] (biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji z badania CheckMate 025).

W badaniu CheckMate 025 dla NIV vs EVE jakość życia pacjentów oceniano na podstawie wyników kwestionariuszy FKS DRS oraz EQ 5D, z kolei w badaniu RECORD 1 dla EVE vs BSC jakość życia pacjentów raportowano przy użyciu kwestionariuszy FKS DRS oraz EORTC QLQ C30. Pomimo tego, że w obu badaniach jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza FKS DRS nie było możliwe porównanie pośrednie NIV vs BSC

z uwagi na różny sposób przedstawionych wyników. W badaniu CheckMate 025 odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych NIV w porównaniu z EVE (MD = 1,6 [95%CI: 1,4; 1,9], $p < 0,001$). Z kolei w badaniu RECORD 1 jakość życia pacjentów w obu grupach (EVE oraz BSC) oceniana wg kwestionariusza FKS1 DRS pogarszała się w czasie (HR = 0,75 [95% CI: 0,53; 1,06], $p = 0,053$).

Wnioskodawca odnalazł jedno badanie efektywności praktycznej dla niwolumabu stosowanego w populacji docelowej (Giorgi 2018). W badaniu tym ponad 75% pacjentów z przerzutowym RCC otrzymywało NIV w trzeciej lub kolejnej linii leczenia. W odniesieniu do wyników mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,4 mies [95%CI: 3,7; 6,2]. W momencie przeprowadzenia analizy mediana przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu Giorgi 2018 nie została osiągnięta, natomiast estymowany odsetek pacjentów z 12 miesięcznym przeżyciem wynosił 63%. Ogólną odpowiedź na leczenie NIV w badaniu Giorgi 2018 uzyskało 23% pacjentów.

W ramach dodatkowych dowodów analitycy Agencji włączyli do analizy badanie rzeczywistej praktyki klinicznej zidentyfikowane na etapie weryfikacji analiz względem niespełniania wymagań minimalnych – Verhaart 2021. Wyniki badania są spójne z wynikami badania Giorgi 2018.

Analiza bezpieczeństwa

W przypadku analizy bezpieczeństwa, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań, odstąpiono od przeprowadzania porównania pośredniego metodą Buchera. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji w analizie wnioskodawcy przedstawiono w formie zestawienia wyników. Do najczęściej występujących AE związanych z leczeniem (TRAE) należały:

- u pacjentów leczonych NIV: zmęczenie, świąd i nudności;
- u pacjentów leczonych BSC: anemia, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, astenia i nudności.

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu niwolumabem należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, imfocytopenia, hiperglikemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, neutropenia, małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglikemia, hiperkalcemia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji dorosłych pacjentów zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia. Wnioskowaną technologię porównano z BSC.



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu (leki Opdivo) w populacji dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.





Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (SMC 2017, NICE 2016 oraz IQWiG 2016) i jedną rekomendację pozytywną warunkową (CADTH 2016) dla finansowania niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anti-VEGF. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie przewagi niwolumabu nad ewerolimusem i akceptowalną toksyczność, z kolei w rekomendacji pozytywnej warunkowej zwraca się uwagę na poprawę opłacalności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
„W związku z okolicznościami wynikającymi z art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).”	NIE	„W analizie ekonomicznej wnioskodawca przedstawił cenę progową względem CUR jako cenę zbytu netto. Zgodnie z art. 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych w przypadku zajścia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna zawiera kalkulację urzędowej ceny zbytu.”

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Verhaart 2021** Verhaart SL, Abu-Ghanem Y, Mulder SF, et al. Real-world Data of Nivolumab for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in the Netherlands: An Analysis of Toxicity, Efficacy, and Predictive Markers. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(3):274.e1-274.e16.
- Giorgi 2018** De Giorgi U, Carteni G, Giannarelli D, Basso U, Galli L, Cortesi E, Caserta C, Pignata S, Sabbatini R, Bearz A, Buti S, Lo Re G, Berruti A, Bracarda S, Cognetti F, i in. (2019) Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. *BJU Int* 123(1):98–105.
- Escudier 2017** Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, Donskov F, Gurney H, Sosman JA, Zalewski PG, Harmenberg U, McDermott DF, Choueiri TK, Richardet M, Tomita Y, i in. (2017) Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol* 72(3):368–376.
- Motzer 2015** Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, i in. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 373(19):1803–1813.
- Motzer 2020** Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Plimack ER, Procopio G, McDermott DF, Castellano D, Choueiri TK, Donskov F, Gurney H, Oudard S, i in. (2020) Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 126(18):4156–4167.
- Motzer 2008** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A, i in. (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372(9637):449–456.
- Motzer 2010** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A, RECORD-1 Study Group. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116(18):4256–4265.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2019** Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Grünwald, V., Gillesen, S., Horwich, A., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(5), 706–720. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31157-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31157-3/fulltext) (data dostępu: 5.01.2021 r.)
- ESMO 2019 eUpdate 2021** T. Powles, L. Albiges, A. Bex, et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinomatreatment-recommendations-4> (data dostępu: 5.01.2022 r.)
- ESMO 2019 (eUpdate 2020)** ESMO Guidelines Committee. (2020) eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinomatreatment-recommendations-3> (5.01.2022 r.)
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer Version 1.2021 – July 15, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (data dostępu: 5.01.2022 r.)
- PTU 2019** Polskie Towarzystwo Urologiczne, Nowotwór złośliwy nerki, Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, 2019. [https://pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20\(1\).pdf](https://pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf) (data dostępu: 5.01.2021 r.)
- SEOM 2019** Lázaro, M., Valderrama, B.P., Suárez, C. et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 22, 256–269 (2020). <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12094-019-02285-7.pdf> (data dostępu: 5.01.2022 r.)

AHS 2021	Alberta Health Services, Guideline Resource Unit, Clinical Practice Guideline GU-003 – Version 8 https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf (data dostępu: 5.01.2022 r.)
PTOK 2021	Wysocki P. i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym. Onkol Prakt Klin Edu 2020;6(6):407-437. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/70862 (data dostępu: 18.01.2022 r.)
NICE 2016	Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma [TA417]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/resources/nivolumab-for-previously-treated-advanced-renal-cellcarcinoma-pdf-82604608264645 (data dostępu: 10.01.2022 r.)
SMC 2017	SMC No. (1188/16) Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2049/nivolumab_opdivo_resubmission_final_may_2017_for_website.pdf (data dostępu: 10.11.2022 r.)
CADTH 2016	Nivolumab (Opdivo) for the treatment of patients with advanced or metastatic renal cell cancer who have received prior systemic therapy. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_mrcc_fn_rec.pdf (data dostępu: 10.01.2022 r.)
IQWiG 2016a	[A16-24] Nivolumab (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. https://www.iqwig.de/en/projects/a16-24.html (data dostępu: 10.01.2022 r.)
IQWiG 2016b	52 [A16-56] Nivolumab (renal cell carcinoma) - Addendum to Commission A16-24. https://www.iqwig.de/en/projects/a16-56.html (data dostępu: 10.01.2022 r.)
EAU 2021	EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab). Data ostatniej aktualizacji: 8.12.2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.01.2022 r.)
KRN 2019	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf dostęp z dnia 27/01/2022.
KRN 2018	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf dostęp z dnia 27/01/2022.
OT.4351.11.2017	Cabometyx (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2017 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/049/AW/049_050_051_AW_OT.4351.11.2017_CABOMETYX_AE.pdf (data dostępu: 27.01.2022 r.)
Edwards 2018	Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. (2018) Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 22(6):1–278.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r
Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ	Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.03.2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ	Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ - zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

**Zarządzenie nr
162/2020/DGL**

Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], Kraków 2021.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], Kraków 2021.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], Kraków 2021.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], Kraków 2021.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Niwolumab (Opdivo) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. [REDACTED], Kraków 2021.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Opdivo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.61.2021.MPK.2
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.