

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Opdivo[®]
(niwolumab) ramach programu
lekowego leczenie pacjentów
z rakiem nerki (ICD-10: C64)
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.423.1.23.2024.3.MPK

ANEKS 1 DO ANALIZ HTA

Kraków, czerwiec 2024

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.23.2024.3.KDE I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

Ad. 1.A.

UWAGA AOTMIŃ:

Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

A) Wyjaśnienie: Przegląd rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji nie zawiera ocen szkockiej organizacji *Scottish Medicines Consortium (SMC)*¹ oraz niderlandzkiej *Zorginstituutnederland*, opublikowanych przed datą złożenia wniosku. Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie oceny brytyjskiej organizacji *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*² wydanej w 2024 roku po dacie złożenia wniosku.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzupełnienie dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji (NIVO+CABO).

Szkocka Organizacja SMC wydała pozytywną opinię na rzecz refundacji niwolumabu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Kabozantynib stanowi dodatkową opcję leczenia w ramach inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowanych w przedmiotowym wskazaniu w skojarzeniu z inhibitorem PD-1. Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej zostały dopuszczone do stosowania w ramach *end of life process* w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerokowokomórkowym w ramach programu dostępu *Patient Access Scheme (PAS)* [31].

Niderlandzki Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej ocenił, czy lek kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem (Cabometyx[®]/Opdivo[®]) może być refundowany z podstawowego pakietu ubezpieczeń zdrowotnych. Ta kombinacja leków jest stosowana w leczeniu części pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Powodem tej decyzji było umieszczenie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w koszyku dla drogich terapii, ze względu na spodziewane wysokie koszty. Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej doradzał Ministrowi Zdrowia (VWS) negocjowanie ceny, zanim lek zostanie włączony do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Negocjacje te pomyślnie zakończono w październiku 2022 r. Od 3 listopada 2022 r. kabozantynib (Cabometyx[®]) będzie refundowany z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego [30].

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) wydał pozytywną rekomendację dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, zgodnie z kryteriami *Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*. W innym przypadku NICE rekomenduje zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub lenwatinibem z pembrolizumabem. Podmioty odpowiedzialne dostarczają leki zgodnie z ustaleniami dotyczącymi cen leków. To zalecenie nie ma wpływu na leczenie kabozantynibem i niwolumabem, które rozpoczęło się w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby poddawane leczeniu niezgodnemu z tym zaleceniem mogą kontynuować leczenie bez zmiany zasad finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one same i lekarz NHS nie uznają za stosowne zaprzestania leczenia [29].

Ad. 1.B.

UWAGA AOTMiT:

Wyjaśnienie: W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie uwzględniono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy:

Krawczyk, K., Śladowska, K., Holko, P., & Kawalec, P. (2023). Comparative safety of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1223929. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1223929>.

Niewada, M., Macioch, T., Konarska, M., Mela, A., Goszczyński, A., Przekopińska, B., Rajkiewicz, K., Wysocki, P., & Krzakowski, M. (2023). Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma-A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1063178. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1063178>.

Ossato, A., Mengato, D., Chiumente, M., Messori, A., & Damuzzo, V. (2023). Progression-Free and Overall Survival of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison of Six Combination Regimens. *Cancers*, 15(7), 2029. <https://doi.org/10.3390/cancers15072029>.

Ponadto, analitycy Agencji pragną zauważyć, iż zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu dla opracowań wtórnych, tj. uwzględnienie opracowań opublikowanych od 2022 roku, są niezrozumiałe. Biorąc pod uwagę, iż decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu skojarzenia leków kabozantynib i niwolumab w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki została wydana 31 marca 2021 roku, w opinii analityków Agencji, kryteria włączenia dla opracowań wtórnych powinny obejmować co najmniej opracowania opublikowane po 31 marca 2021 roku. W nawiązaniu do powyższego, należy uwzględnić poniższe przeglądy systematyczne:

- Cattrini, C., Messina, C., Airolā, C., Buti, S., Roviello, G., Mennitto, A., Caffo, O., Gennari, A., & Bersanelli, M. (2021). Is there a preferred first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Therapeutic advances in urology*, 13, 17562872211053189. <https://doi.org/10.1177/17562872211053189>.
- Mo, D. C., Huang, J. F., Luo, P. H., Huang, S. X., & Wang, H. L. (2021). Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 232, 108876. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108876>.
- Qahal, F., Mori, K., Bruchbacher, A., Resch, I., Mostafaei, H., Pradere, B., Schuettfort, V. M., Laukhtina, E., Egawa, S., Fajkovic, H., Remzi, M., Shariat, S. F., & Schmidinger, M. (2021). First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology oncology*, 4(5), 755–765. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.03.001>.
- Riaz, I. B., He, H., Ryu, A. J., Siddiqi, R., Naqvi, S. A. A., Yao, Y., Husnain, M., Narasimhulu, D. M., Mathew, J., Sipra, Q. U. A. R., Vandvik, P. O., Joseph, R. W., Liu, H., Wang, Z., Herasevich, V., Singh, P., Hussain, S. A., Ho, T. H., Bryce, A. H., Pagliaro, L. C., ... Costello, B. (2021) Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European urology*, 80(6), 712–723. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.03.016>.
- Shpilsky J, Catalano PJ, McDermott DF. First-Line Immunotherapy Combinations in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Kidney Cancer* 5 (2021) 153–163. DOI: 10.3233/KCA-210120.

INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące podejścia do opisu przeglądów systematycznych oraz uwzględniono uzupełnienie opisu przeglądów zgodnie z przyjętym w ramach AKL podejściem.

W ramach opisu opublikowanych przeglądów systematycznych w Rozdziale 2 AKL założono, iż w dyskusji z przeglądami, uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia naukowe, zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2022 roku.

Przyjęty limit czasowy, wynika z faktu, iż celem autorów analizy była identyfikacja i opis jak najnowszych przeglądów, uwzględniających najbardziej aktualne dane odnośnie rodzaju terapii, bazujących na najbardziej aktualnych dowodach naukowych w najdłuższych okresach obserwacji, dla których takie dane były dostępne.

Należy podkreślić, iż badania dla ocenianych w ramach AKL leków charakteryzuje mnogość okresów obserwacji. W związku z powyższym autorzy analizy skupili się na analizie najnowszych dostępnych danych.

Założenie to podyktowane było również faktem, aby podejście oraz wnioski wynikające z opublikowanych przeglądów systematycznych móc w jak największym stopniu odnieść do założeń oraz wniosków wynikających z opracowanej AKL, bazującej na najbardziej aktualnych i dostępnych danych.

Włączenie do analizy szeregu dodatkowych przeglądów pochodzących sprzed 2022 roku, nie wnosi żadnych dodatkowych informacji, wręcz przeciwnie, bazuje na ograniczonych względem najnowszych materiałów dowodowych. Ponadto, nie poszerza oraz nie zmienia wnioskowania o efektywności klinicznej NIVO+CABO w leczeniu zaawansowanego RCC.

Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw analitykom Agencji, opis 6 najnowszych przeglądów systematycznych uwzględnionych w AKL, uzupełniono o kolejne 3 pochodzące z 2023 roku, wskazane przez analityków Agencji w ramach minimalnych wymagań: *Krawczyk 2023* [9], *Niewada 2023* [18] oraz *Ossato 2023* [23].

Charakterystykę przeglądów przedstawiono w załączniku.

Ad. 1.C.

UWAGA AOTMiT:

Wyjaśnienie: Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) powinny zostać uzupełnione o następujące dokumenty:

- *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2024 — June 21, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (dostęp 28.05.2024).*
- *Canil, C., Kapoor, A., Basappa, N. S., Bjarnason, G., Bossé, D., Dudani, S., Graham, J., Gray, S., Hansen, A. R., Heng, D. Y. C., Karakiewicz, P. I., Kollmannsberger, C., Lalani, A. A., North, S. A., Patenaude, F., Soulières, D., Thana, M., Winq uist, E., Wood, L. A., Reaume, M. N., ... Kidney Cancer Research Network of Canada (2021). Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada, 15(4), 84–97.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie oraz uzupełnienie do uwagi analityków AOTMiT

Wytyczne NCCN

Podczas opracowania analizy problemu decyzyjnego dla niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu raka nerki, przedstawiono najnowszą, dostępną wówczas wersję wytycznych NCCN, pochodzącą z 2022 roku.

W ramach opracowywania uzupełnień do Minimalnych Wymagań, zidentyfikowano nowszą względem wskazanej przez analityków Agencji wersję wytycznych NCCN (wersja 3.2024 – 11 marzec 2024 rok), której założenia przedstawiono poniżej [17].

Wytyczne NCCN zalecają stosowanie aksytynybu z pembrolizumabem (kat. 1), kabozantynybu z niwolumabem (kat. 1) oraz lenwatynybu z pembrolizumabem (kat. 1.) u chorych z korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniem ccRCC oraz kabozantynybu w monoterapii u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC.

Rokowanie	Preferowane schematy leczenia	Inne zalecane schematy leczenia	Przydatne w pewnych okolicznościach
Korzystne rokowanie RCC	- Aksytynyb + pembrolizumab (kat. 1) - Kabozantynyb + niwolumab (kat. 1) - Lenwatynyb + pembrolizumab (kat. 1.)	- Aksytynyb + awelumab - Kabozantynyb (kat. 2B) - Ipilimumab + niwolumab - Pazopanib - Sunitynyb	- Aktywny nadzór - Aksytynyb (kat. 2B) - IL-2d w dużych dawkach (kat. 2B)
Pośrednie lub niekorzystne rokowanie RCC	- Aksytynyb + pembrolizumab (kat. 1) - Kabozantynyb + niwolumab (kat. 1) - Ipilimumab + niwolumab (kat. 1) - Lenwatynyb + pembrolizumab (kat. 1) - Kabozantynyb	- Aksytynyb + awelumab - Pazopanib - Sunitynyb	- Aksytynyb (kat. 2B) - IL-2d w dużych dawkach (kat. 3) - Temezolimus (kat. 3)

Kategorie rekomendacji:

Kategoria 1: W oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Kategoria 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Kategoria 2B: W oparciu o dowody niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Kategoria 3: W oparciu o dowolny poziom dowodów, brak zgody NCCN na stosowanie interwencji.

Zalecenia dotyczące rekomendowanych opcji terapii w pierwszej linii leczenia RCC, przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego (wytyczne NCCN 2022r.) nie uległy zmianie, względem najnowszej wersji wytycznych, pochodzących z 2024 roku.

Wytyczne kanadyjskie (KCRNC)

Zgodnie z wytycznymi KCRNC do preferowanych oraz innych zalecanych opcji terapii, stosowanych w pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu należą schematy przedstawione w poniższej tabeli.

Rokowanie	Preferowane schematy leczenia	Inne zalecane schematy leczenia
Pośrednie lub niekorzystne rokowanie RCC	-Ipilimumab + niwolumab -Aksytynyb + pembrolizumab -Kabozantynyb + niwolumab* -Lenwatynyb + pembrolizumab*	-Sunitynyb -Pazopanib -Kabozantynyb -Aksytynyb+ awelumab* -Aktywny nadzór.

*Schematy terapeutyczne nie zatwierdzone jeszcze w Kanadzie do stosowania w niniejszym wskazaniu

Ad. 2.

UWAGA AOTMiT:

Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie dostarczono modelu w wersji elektronicznej

ODPOWIEDŹ INAR:

Plik MS Excel zawierający model ekonomiczny został dołączony do niniejszego pisma.

Ad. 3.

UWAGA AOTMiT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.

Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej wybrał niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz kabozantynib w monoterapii (CABO). Wybór uzasadniono wytycznymi klinicznymi, opiniami ekspertów klinicznych, jak również dostępnymi opcjami terapeutycznymi finansowanymi ze środków publicznych w wnioskowanym wskazaniu. Niemniej jednak w analizie wpływu na budżet w ramach szacowania udziałów poszczególnych technologii w scenariuszu istniejącym, ankietowanymi przez wnioskodawcę eksperci wskazali, iż poza schematem NIVO+IPI oraz CABO w monoterapii pacjenci w ocenianym wskazaniu otrzymują pazopanib, sunitynib oraz możliwe jest zastosowanie sorafenibu oraz temsylolimusu. Warty podkreślenia jest, iż dane NFZ za II kwartał 2023 r.1 wskazują, iż leki sunitynib, kabozantynib oraz niwolumab były najczęściej stosowanymi substancjami przez pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.10 w ramach pierwszej linii. W ramach wytycznych klinicznych, m.in. PTOK 20222, w ramach pierwszej linii leczenia chorych na jasnokomórkowego RCC, zaleca się szereg opcji terapeutycznych, takich jak: sunitynib, pazopanib, tiwozanib, kabozantynib, kabozantynib + niwolumab, ipilimumab + niwolumab, aksytynib + pembrolizumab, aksytynib + awelumab, lenwatynib + pembrolizumab, kabozantynib, kabozantynib + niwolumab, ipilimumab + niwolumab, aksytynib + pembrolizumab, aksytynib + awelumab, lenwatynib + pembrolizumab, temsylolimus. Ponadto w ocenianym wskazaniu możliwe jest również zastosowanie klasycznej chemioterapii, np. w postaci winorelbiny, winkrystyny, topotekanu, ifosfamidu, gemcytabiny, etopozydu, czy doksorubicyny. Dodatkowo Analitycy Agencji zwracają uwagę na brak spójności wnioskodawcy w doborze komparatorów. W ramach analizy klinicznej, włączono badanie kliniczne CheckMate 9ER, przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową, przyjmujących sunitynib w porównaniu do NIVO+CABO. Wskazano, iż monoterapia sunitynibem stanowi komparator pomocniczy, umożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną. Jednocześnie sunitynib nie został włączony do grona technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania.

W opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce, wytyczne praktyki klinicznej, dostępne badania oraz informacje pozyskane od ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów, dotyczące poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, poza wskazanymi terapiami NIVO+IPI oraz CABO, powinny stanowić finansowane ze środków publicznych takie opcje jak: sunitynib, pazopanib, temsylolimus oraz klasyczne schematy chemioterapii.

ODPOWIEDŹ INAR:

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, finansowanie z środków płatnika publicznego oraz obecną praktykę kliniczną w leczeniu pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu adekwatne komparatory dla terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib stanowią: kabozantynib podawany w monoterapii oraz terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab. Pozostałe technologie medyczne nie stanowią właściwego komparatora dla terapii niwolumab+kabozantynib.

Pomimo tego, iż sunitynib nie stanowi adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji, w związku z prośbą Agencji o przedstawienie porównania z sunitynibem, w Załączniku 2 zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej dla tego porównania.

W ramach raportu HTA w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz opłacalności zastosowania niwolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkwokomórkowego (RCC) o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu jako adekwatne komparatory rozpatrzono terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab oraz kabozantynib w monoterapii. Wybór ten poparto analizą wytycznych klinicznych oraz analizą polskiej praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu, która została pogłębiona w badaniu kwestionariuszowym oraz dyskusji z czterema polskimi Key Opinion Leaderami.

Ponadto brano również pod uwagę definicję komparatora zgodną z polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (HTA): „*komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce klinicznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną*” [1].

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkwokomórkowym (Wytyczne PTOK/PTU 2022 [25]) wymieniają następujące opcje terapeutyczne w leczeniu systemowym pierwszej linii raka jasnokomórkowego o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu w stadium zaawansowanym: kabozantynib, niwolumab + ipilimumab, pembrolizumab+aktytynib, kabozantynib + niwolumab, pembrolizumab+lewantynib, aktytynib + awelumab oraz temsyrolimus.

Zagraniczne zalecenia (NCCN 2024, EAU 2023, ESMO 2021, SITC 2019) [16,4,27,34] jednoznacznie wskazują, iż wśród pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy leczenie skojarzone:

- niwolumabu z kabozantynibem,
- niwolumabu z ipilimumabem,
- pembrolizumab z aktytynibem
- pembrolizumabu z lenwatynibem.

Mając na uwadze dostępność leczenia determinowaną przez finansowanie danego leku z środków płatnika publicznego obecna praktyka kliniczna w warunkach polskich w rozpatrywanym wskazaniu (tj. w pierwszej linii leczenia RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu) może obejmować:

- kabozantynib,
- niwolumab + ipilimumab,
- temsyrolimus (niekorzystne rokowanie).

W ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu refundowane są również inhibitory kinaz tyrozynowych takie jak sunitynib oraz pazopanib, jednakże są one rekomendowane przez polskie wytyczne kliniczne do stosowania wyłącznie jako opcja w leczeniu chorych o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz [25]. Warunek ten jednak nie ma obecnie zastosowania w związku z refundacją kabozantynibu oraz terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab. Co więcej, zagraniczne wytyczne kliniczne NCCN 2024 [16], EAU 2023 [4] oraz ESMO 2024 [24] wskazują, iż sunitynib oraz pazopanib mogą ponadto stanowić opcje leczenia w pierwszej linii RCC, u osób z przeciwwskazaniem lub brakiem tolerancji na leki należące do inhibitorów punktów kontrolnych [4]. Stanowisko takie podzielają opublikowane konsensusy towarzystw medycznych (m.in. Kanada 2021 [2], USA 2022 [28], Indie 2023 [33], Brazylia 2023 [35]).

Dodatkowo polskie wytyczne kliniczne rekomendują sunitynib oraz pazopanib do stosowania wśród pacjentów z RCC o korzystnym rokowaniu (a więc w innej niż wnioskowana populacji) [25].

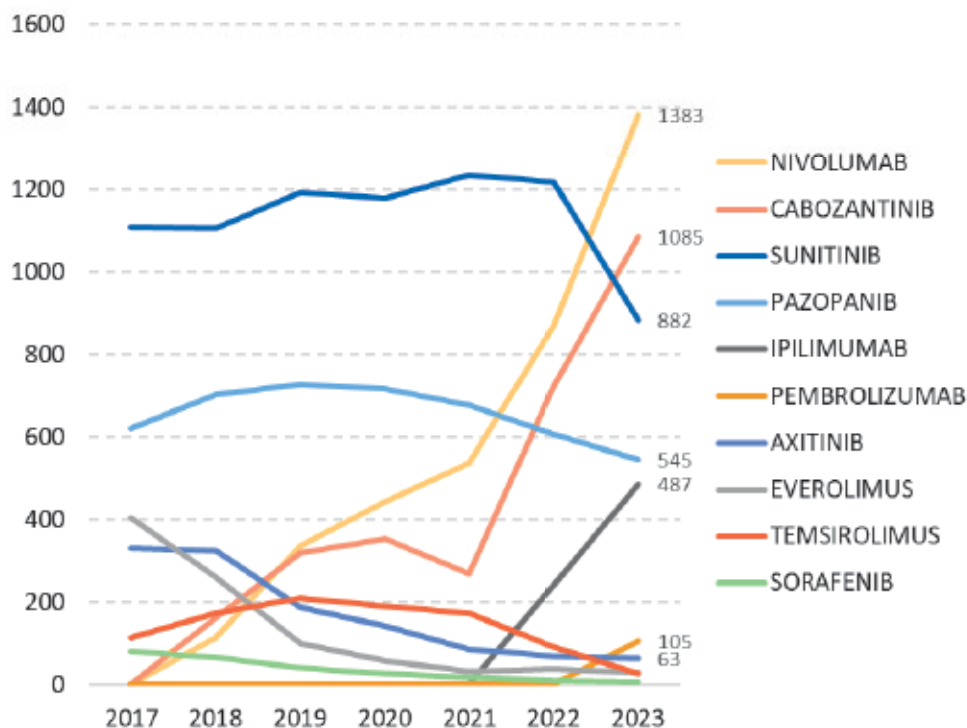
W przypadku temsyrolimusu polskie wytyczne jako jedyne zalecają również jego stosowanie w monoterapii w leczeniu pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w RCC, wskazując jednocześnie, że korzyści z tej terapii są bardzo ograniczone klinicznie w porównaniu z innymi terapiami [25].

Zarówno polskie, jak również zagraniczne wytyczne kliniczne [25,16,4,27,34,24] nie rekomendują zastosowania klasycznej chemioterapii w postaci np. winorelbiny, winkrystyny, topotekanu, ifosfamidu, gemcytabiny, etopozydu czy dokсорubicyny w pierwszej linii leczenia RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Należy wnioskować, iż podyktowane to jest dostępem do skuteczniejszych oraz bezpieczniejszych względem klasycznej chemioterapii opcji leczenia, mających potwierdzenie w wysokiej wiarygodności badaniach klinicznych w docelowej populacji chorych.

W celu oceny aktualnej praktyki klinicznej przeanalizowano również dane Narodowego Funduszu Zdrowia [37] obejmujące program lekowy *Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)* (a więc populację szerszą od analizowanej).

Analizując liczby pacjentów otrzymujących leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w latach 2017-2023 [15,37], zarówno w przypadku sunitynibu oraz pazopanibu obserwowana jest tendencja spadkowa, która została wywołana przez uzyskanie refundacji w pierwszej linii leczenia RCC przez bardziej skuteczne terapie (niwolumab z ipilimumabem oraz kabozantynib) i można oczekiwać, że będzie się ona pogłębiać, w sytuacji zwiększającej się dostępności do skutecznych oraz bezpiecznych innowacyjnych leków, mających zastosowanie w docelowej populacji chorych.

Pacjenci w programie lekowym B.10



Wybór komparatora dla terapii skojarzonej niwolumab+ kabozantynib – podsumowanie

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, finansowanie z środków płatnika publicznego oraz obecną praktykę kliniczną w leczeniu pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu adekwatne komparatory dla terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib stanowią:

- 1) kabozantynib podawany w monoterapii;

2) terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab.

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo, na potrzeby potwierdzenia uzasadnienia wyboru komparatorów dla interwencji ocenianej w ramach minimalnych wymagań pozyskano opinie 2 ekspertów klinicznych. Zdaniem [REDAKTOWANE] potencjalnym komparatorem dla ocenianej interwencji w analizie klinicznej oraz ekonomicznej są zarejestrowane i dostępne w opcji refundacji (program lekowy B.10) niwolumab z ipilimumabem lub kabozantynib w monoterapii [40]. Ponadto, w opinii [REDAKTOWANE] leczenie systemowe skojarzeniem niwolumabu z kabozantynibem z założenia ma być stosowane u chorych z grupy o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu w skali IMDC, gdzie obecne zalecenia i krajowe standardy przewidują stosowanie skojarzonej immunoterapii ipilimumab+niwolumab albo monoterapii kabozantynimem lub temsyrolimusem, a klasyczna chemioterapia nie ma praktycznie żadnego zastosowania. Przy czym trzeba mieć na uwadze, że temsyrolimus, jako lek o bardzo ograniczonej skuteczności, również został wyparty z codziennej praktyki przez takie terapie, jak niwolumab z ipilimumabem czy kabozantynibem i nie jest praktycznie używany w docelowej grupie chorych [41].

Pozostałe technologie medyczne nie stanowią właściwego komparatora dla terapii niwolumab+kabozantynib:

[REDAKTOWANE] Sunitynib i pazopanib stanowią opcję leczenia chorych w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz (sytuacja taka nie występuje w Polsce), bądź występowania przeciwwskazań na leki należące do inhibitorów punktów kontrolnych (inna populacja niż dla terapii niwolumab+kabozantynib) lub braku tolerancji na takie leki (kolejna linia leczenia) [40]. Polskie wytyczne kliniczne rekomendują sunitynib oraz pazopanib do stosowania wśród pacjentów z RCC o korzystnym rokowaniu. (a więc w innej niż wnioskowana populacji) [2].

[REDAKTOWANE]

Wg opinii [REDAKTOWANE], bazującej m.in. na wynikach badań prospektywnych takich jak CheckMate 214, KEYNOTE 426, CLEAR, JavelinRenal 101 oraz CheckMate 9ER, sunitynib jako komparator w populacji o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu w skali IMDC okazał się być interwencją suboptymalną ustępującą terapiom skojarzonym, w skład których wchodziły leki immunomodulujące. Przewaga schematów skojarzonych nad sunitynibem dotyczyła odsetka obiektywnych odpowiedzi, czasu trwania generowanych odpowiedzi obiektywnych, czasu wolnego od progresji oraz czasu całkowitego przeżycia. Jednocześnie terapie skojarzone, weryfikowane we wspomnianych badaniach jako eksperymentalne nie ustępowały sunitynibowi w ocenie wpływu na jakość życia leczonych chorych [40]. Zdaniem [REDAKTOWANE] stosowanie sunitynibu czy pazopanibu u chorych z grupy o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu nie mieści się w obecnych standardach postępowania jako terapia mniej skuteczna od dostępnego leczenia alternatywnego [41].

- **Temsyrolimus** jest lekiem, którego korzyści kliniczne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami [25] i zdaniem ekspertów klinicznych nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w docelowej populacji chorych w Polsce. [8]. W opinii [REDAKTOWANE] stosowanie temsyrolimusu w warunkach funkcjonowania dużo bardziej efektywnych alternatyw jest nieetyczne [40]. Zdaniem [REDAKTOWANE] temsyrolimus, jako lek o bardzo ograniczonej skuteczności, został wyparty z codziennej praktyki przez takie terapie, jak niwolumab z ipilimumabem czy kabozantynibem i nie jest praktycznie używany [41].

- **Klasyczna chemioterapia** nie jest wymieniana w wytycznych klinicznych oraz nie jest wskazywana przez ekspertów jako rekomendowana w analizowanym wskazaniu. W opinii ekspertów klinicznych od wielu lat nie znajduje zastosowania w leczeniu chorych na raka nerki [40, 41].
- Leczenie skojarzone **pembrolizumab + aktywnyib** oraz **pembrolizumab + lenwatynib** nie jest obecnie finansowane z środków płatnika publicznego w Polsce.

Zakres uzupełnień analiz HTA w odpowiedzi na pismo Agencji

Pomimo tego, iż sunitynib nie stanowi adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji, co wykazano powyżej w odpowiedzi na pismo, w związku z prośbą Agencji o przedstawienie porównania z sunitynibem, w załączniku 2 zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej dla tego porównania (w analizie efektywności klinicznej znajdują się one w rozdziale 7.7.).

Odstąpiono od przeprowadzenia porównania z pazopanibem, mając na uwadze porównywalną skuteczność obu leków (SUNI oraz PAZO). Od momentu pojawienia się na rynku obu opcji terapeutycznych toczyła się dyskusja na temat wyższości jednego leku nad drugim [39]. Odpowiedź na powyższe wątpliwości przyniosły wyniki randomizowanego badania klinicznego COMPARZ, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa obu leków [10]. Wyniki wspomnianego badania w sposób jednoznaczny wskazały, że pazopanib jest lekiem o nie niższej skuteczności niż sunitynib w zakresie PFS, podobne wnioski uzyskano w zakresie OS. Wyniki badania COMPARZ potwierdzono również w ramach długoterminowego badania (Ruiz-Morales 2016), przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym łącznie uwzględniono blisko 7,5 tys. pacjentów (w tym chorych z Polski). Zaobserwowano, że sunitynib i pazopanib cechują się zbliżoną skutecznością i zastosowanie żadnego z nich nie wpływa na wyniki kolejnych linii leczenia [32]. Zagadnienie zostało szczegółowo opisane w ramach pracy poglądowej opracowanej przez polskiego eksperta klinicznego dr Jakuba Żołnierka z Centrum Onkologii w Warszawie [39]. W konkluzji czytamy: „Leczenie pazopanibem miało podobną skuteczność do tej osiągniętej dzięki zastosowaniu sunitynibu. Różnice w odniesieniu do ORR oraz median PFS i OS nie były znamienne klinicznie ani statystycznie.”

W obecnej sytuacji potencjalne wykorzystanie pazopanibu jako komparatora dla schematu niwolumab+kabozantynib może opierać się jedynie na ekstrapolacji danych dostępnych dla sunitynibu, który jest interwencją suboptymalną względem schematu niwolumab+kabozantynib [40].

Należy zauważyć, że aktualne wytyczne praktyki klinicznej, w tym także polskie, traktują sunitynib i pazopanib jako opcje o równorzędnej skuteczności a decyzję odnośnie wyboru terapii pozostawiają lekarzowi [26, 5,4, 17].

Ad. 4.

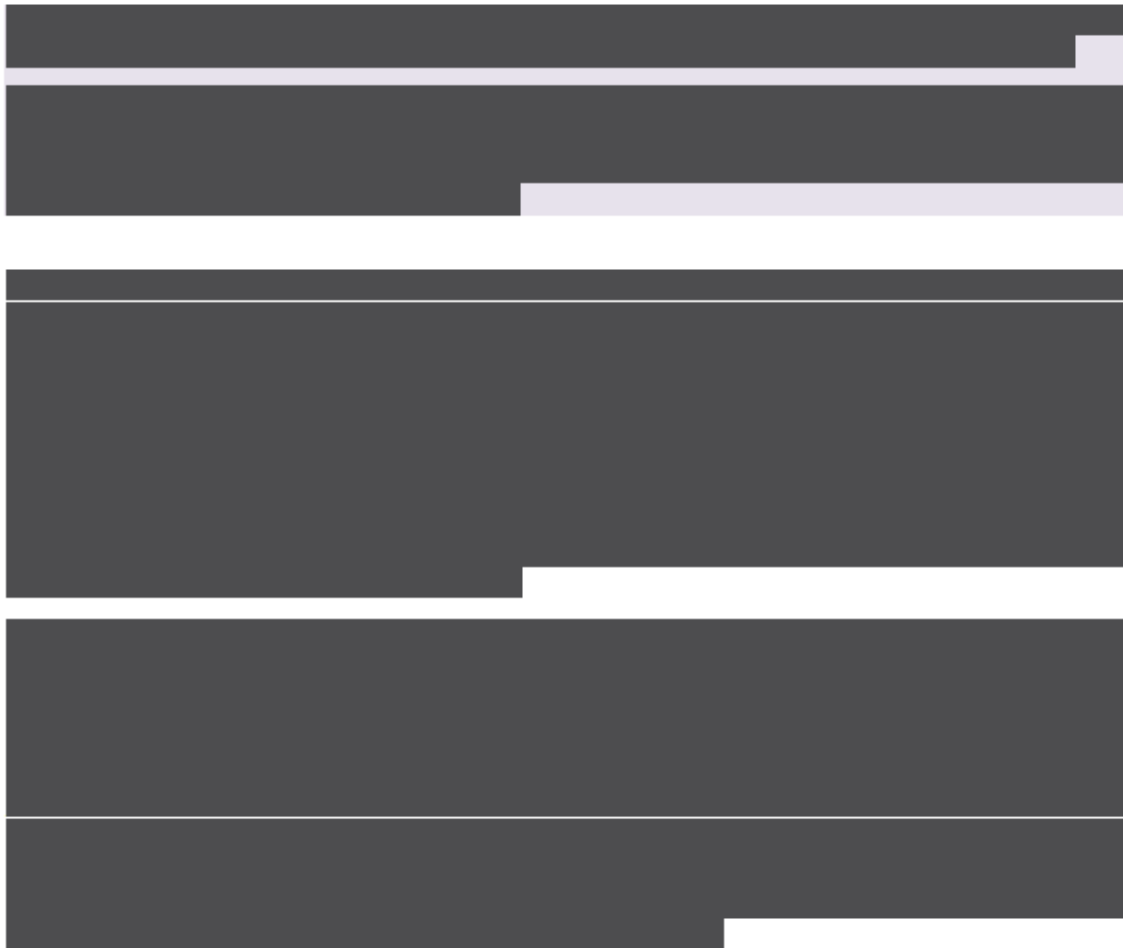
UWAGA AOTMiT:

Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dostarczone przez wnioskodawcę wyniki metaanalizy sieciowej sugerują brak różnic w zakresie przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji między ocenianymi interwencjami. Dostarczony model ekonomiczny skonstruowany został w oparciu o funkcje przeżycia z badania CheckMate 9ER przekształcone z wykorzystaniem współczynników hazardu uzyskanych w porównaniu pośrednim. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji w ramach analizy wrażliwości powinny zostać przetestowane warianty zakładające brak różnic w skuteczności między ocenianymi interwencjami.

ODPOWIEDŹ INAR:





Ad. 5.

UWAGA AOTMiT:

Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności ekspertyz i opinii ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów należy przedstawić ich dane osobowe, termin uzyskania opinii oraz treść opinii.

ODPOWIEDŹ INAR:

Podsumowanie badania ankietowego zostało dołączone do niniejszego pisma.

UWAGA AOTMiT:

Z uwagi na fakt, iż w dniu 31 października 2023 r. ogłoszono nowe obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 (M.P. z 2023 r., poz. 1174), zmieniła się wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY). Proszę o stosowną korektę oszacowań cen progowych w przedłożonych analizach.

Proszę o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

ODPOWIEDŹ INAR:

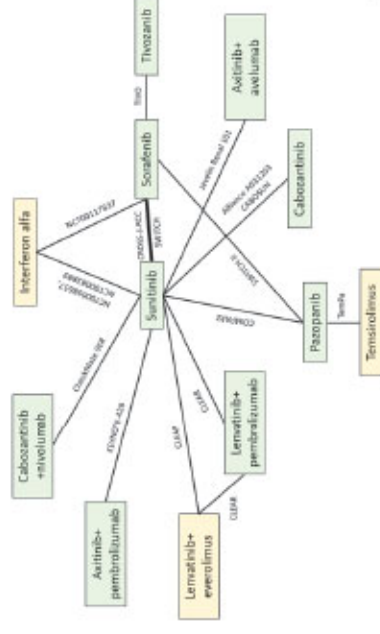
W załączniku 2 przedstawiono wyniki analiz obejmujące nowy próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wraz z aktualizacją parametrów kosztowych.

1. ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Opublikowane przeglądy systematyczne - uzupełnienie

Tabela 1. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Krawczyk 2023)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Krawczyk 2023 [9]</p> <p>Źródło finansowania: Finansowanie ze wnątrznego, grant nr N43/DBS/000099.</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena i porównanie bezpieczeństwa inhibitorów kinazy tyrozynowych stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu w 1. linii leczenia dorosłych z zaawansowanym jasno-komórkowym rakiem nerki.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, przegląd systematyczny z statystyczną agregacją danych (analiza sieciowa; NMA);</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do listopada 2022r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego RCC. Ocena przeprowadzona bez uwzględnienia czynników rokowniczych.</p> <p>Interwencje: M.in. NIVO+CABO, awelumab + aksytynib, pembrolizumab+aksytynib, monoterapii lub w skojarzeniu w 1. linii leczenia dorosłych z zaawansowanym jasno-komórkowym rakiem nerki.</p> <p>Komparatory: Głównie sunitynib</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: brak</p> <p>Bezpieczeństwo: wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem oraz w stopniu ≥3, modyfikacja dawki leku z powodu AEs.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: Badania RCT Przeszukiwane bazy: Medline via PubMed, Cochrane, EMBASE Język: Angielski Kryteria wykluczenia: 	<p>Włączone badania: Spośród 117 referencji analizowanych w pełnych tekstach publikacji wyłączono 85. Finalnie do przeglądu zakwalifikowano 13 badań ocenianych w 32 referencjach (7 125 pacjentów).</p> <p>Do przeglądu zakwalifikowano badanie <i>CheckMate 9ER</i> prezentujące wyniki dla mediany obserwacji wynoszącej 14,3 mies. w ramieniu NIVO+CABO vs 9,2 mies. w grupie SUN.</p> <p>Analizowano efektywność kliniczną 9 opcji terapeutycznych, zaznaczonych na grafie w kolorze zielonym.</p>



Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Podano.</p>	<p>Wyniki – Bezpieczeństwo</p> <p><u>Inhibitory kinaz tyrozynowych</u></p> <p>Sorafenib oraz tiwosanib stanowią najbezpieczniejszą opcję terapii. Sorafenib osiągnął najwyższy wskaźnik p score w zakresie wycofania pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zmęczenia, nudności, wymiotów oraz nadciśnienia ogółem, jak również nadciśnienia ≥ 3 stopnia.</p> <p>Tiwosanib stanowi najbezpieczniejszą opcję, jeśli chodzi o zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, konieczność modyfikacji dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych oraz biegunkę ≥ 3 stopnia.</p> <p>Sunitynib stanowi najbezpieczniejszą opcję w zakresie występowania biegunki oraz duszności bez względu na stopień nasilenia, podczas gdy kabozantinib, pazopanib i skojarzenie aksytynib+pembrolizumab w zakresie zmęczenia w stopniu ≥ 3, nudności oraz wymiotów.</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <p>Skojarzenie terapii TKI z ant-PD-1 wykazuje gorszy względem monoterapii inhibitorami kinaz tyrozynowych profil bezpieczeństwa. Lenwatynib+pembrolizumab uznane zostały za najgorszą opcję leczenia w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ≥ 3 stopnia, wycofania z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, konieczności modyfikacji dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych, zmęczenia, nudności, wymiotów ogółem oraz nudności w stopniu ≥ 3.</p> <p>Aksytynib+awelumab stanowi najmniej bezpieczną opcję leczenia w zakresie występowania duszności, biegunki ≥ 3 stopnia oraz nadciśnienia, podczas gdy stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantinibem skutkuje najczęstszym występowaniem wymiotów w stopniu ≥ 3.</p>
Konkluzje			<p>Ogólny profil bezpieczeństwa, obejmujący działania niepożądane jest lepszy, gdy TKI stosuje się w monoterapii niż w skojarzeniu z lekami immunologicznymi. Aby potwierdzić te wyniki, potrzebne są dalsze badania, w tym prowadzenie badań RCT o dużej liczebności próby.</p>

TKI – inhibitor y kinaz tyrozynowych; PD-1 – receptor programowanej śmierci komórkowej typu 1 (ang. *programmed death receptor – PD-1*)

Tabela 2. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Niewada 2023)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																				
<p>Niewada 2023 [18]</p> <p>Źródło finansowania: Finansowanie zewnętrzne</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel:</p> <p>Ocena i porównanie skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych w 1. linii leczenia dorosłych z zaawansowanym jasno komórkowym rakiem nerki.</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Ilościowa, przegląd systematyczny z statystyczną agregacją danych (analiza sieciowa; NMA);</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 28.07.2022r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Kryteria selekcji</p> <p>Populacja: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego RCC.</p> <p>Ocena przeprowadzona z uwzględnieniem czynnika rokowniczych.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab+kabozantinib, niwolumab+ipilimumab, pembrolizumab+aktywny b, pembrolizumab+lenwatinib. <p>Komparatory: Głównie sunitynib</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji ogółem oraz w zależności od ryzyka (korzystne oraz pośrednie i niekorzystne).</p> <p><i>Mając na uwadze populację wnioskowaną, w pierwszej kolejności w ocenie wyników uwzględniono dane dla pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem.</i></p> <p>Bezpieczeństwo: brak</p> <p>Metodyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: Badania RCT Przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE Język: Nie zastosowano ograniczeń Kryteria wykluczenia: Podano. 	<p>Wiązane badania:</p> <p>Spośród 28 referencji analizowanych w pełnych tekstach publikacji wyłączono 13. Finalnie do przeglądu zakwalifikowano 4 badania oceniane w 13 referencjach.</p> <p>Do przeglądu zakwalifikowano badania <i>CheckMate 9ER</i> prezentujące wyniki dla mediana obserwacji wynoszącej 32,9 miesiąca.</p> <p>Analizowano efektywność kliniczną 5 opcji terapeutycznych.</p>																																				
			<p>Wyniki – Skuteczność kliniczna</p> <p>Populacja: RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu</p> <p>Przeżycie całkowite (OS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Intencjonalnie (HR (95% CI))</th> <th>CAB + NIV</th> <th>AVY + PEM</th> <th>LEN + PEM</th> <th>NIV + IPF</th> <th>SUS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAB + NIV</td> <td>0,89 (0,84, 0,94)</td> <td>0,89 (0,84, 0,94)</td> <td>0,90 (0,85, 0,96)</td> <td>1,12 (0,98, 1,28)</td> <td>0,71 (0,61, 0,83)</td> </tr> <tr> <td>AVY + PEM</td> <td>0,81 (0,76, 0,87)</td> <td>0,81 (0,76, 0,87)</td> <td>0,82 (0,78, 0,87)</td> <td>1,07 (0,78, 1,51)</td> <td>0,71 (0,61, 0,83)</td> </tr> <tr> <td>LEN + PEM</td> <td>0,80 (0,75, 0,85)</td> <td>0,81 (0,76, 0,87)</td> <td>0,81 (0,77, 0,85)</td> <td>1,10 (0,79, 1,48)</td> <td>0,71 (0,61, 0,83)</td> </tr> <tr> <td>NIV + IPF</td> <td>0,80 (0,75, 0,85)</td> <td>0,81 (0,76, 0,87)</td> <td>0,81 (0,77, 0,85)</td> <td>0,87 (0,77, 0,98)</td> <td>0,71 (0,61, 0,83)</td> </tr> <tr> <td>SUS</td> <td>0,81 (0,76, 0,87)</td> <td>0,81 (0,76, 0,87)</td> <td>0,81 (0,77, 0,85)</td> <td>0,87 (0,77, 0,98)</td> <td>0,71 (0,61, 0,83)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>The values in each cell represent relative hazard ratios for the intervention vs the top active comparator for progression at 12 weeks. Data are given as relative hazard ratios (95% CI). Cabozantinib (CAB), nivolumab (NIV), pembrolizumab (PEM), ipilimumab (IPF), sunitinib (SUS).</small></p> <p>Ranking SUCRA dla OS</p>	Intencjonalnie (HR (95% CI))	CAB + NIV	AVY + PEM	LEN + PEM	NIV + IPF	SUS	CAB + NIV	0,89 (0,84, 0,94)	0,89 (0,84, 0,94)	0,90 (0,85, 0,96)	1,12 (0,98, 1,28)	0,71 (0,61, 0,83)	AVY + PEM	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,76, 0,87)	0,82 (0,78, 0,87)	1,07 (0,78, 1,51)	0,71 (0,61, 0,83)	LEN + PEM	0,80 (0,75, 0,85)	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,77, 0,85)	1,10 (0,79, 1,48)	0,71 (0,61, 0,83)	NIV + IPF	0,80 (0,75, 0,85)	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,77, 0,85)	0,87 (0,77, 0,98)	0,71 (0,61, 0,83)	SUS	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,77, 0,85)	0,87 (0,77, 0,98)	0,71 (0,61, 0,83)
Intencjonalnie (HR (95% CI))	CAB + NIV	AVY + PEM	LEN + PEM	NIV + IPF	SUS																																		
CAB + NIV	0,89 (0,84, 0,94)	0,89 (0,84, 0,94)	0,90 (0,85, 0,96)	1,12 (0,98, 1,28)	0,71 (0,61, 0,83)																																		
AVY + PEM	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,76, 0,87)	0,82 (0,78, 0,87)	1,07 (0,78, 1,51)	0,71 (0,61, 0,83)																																		
LEN + PEM	0,80 (0,75, 0,85)	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,77, 0,85)	1,10 (0,79, 1,48)	0,71 (0,61, 0,83)																																		
NIV + IPF	0,80 (0,75, 0,85)	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,77, 0,85)	0,87 (0,77, 0,98)	0,71 (0,61, 0,83)																																		
SUS	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,76, 0,87)	0,81 (0,77, 0,85)	0,87 (0,77, 0,98)	0,71 (0,61, 0,83)																																		

Subpopulation with an intermediate/poor prognosis

Lenvatinib + pembrolizumab	77.9
Cabozantinib + atezolizumab	63.4
Atezolizumab + pembrolizumab	61.1
Nivolumab + ipilimumab	47.5
Survival	0.3

Najwyższe prawdopodobieństwo (rankogram SUCRA) bycia najlepszą terapią w zakresie OS wśród pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu wynoszące 77,9% odnotowano wśród pacjentów leczonych lenwatinibem w skojarzeniu z pembrolizumabem, następnie 63,4% w przypadku terapii niwolumabem w skojarzeniu kabozantinibem (NIVO+CABO).

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Interventions [HR (95% CI)]

	CAB + NIVO	ATEZ + PEM	ATEZ + NIVO	AXY + PEM	LEN + PEM	LEN + NIVO	NIWO + IPI	SURV
Comparator	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.7, 0.9)
ATEZ + PEM	0.71 (0.6, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)
ATEZ + NIVO	0.67 (0.5, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)
AXY + PEM	0.67 (0.5, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)
LEN + PEM	0.67 (0.5, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)
LEN + NIVO	0.67 (0.5, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)
NIWO + IPI	0.67 (0.5, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)
Survival	0.67 (0.5, 0.8)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.7)

The values in each cell represent the relative risk effect for the treatment and drug class compared to the comparator as the best outcome (relative treatment benefit) for each intervention, and each drug class (relative benefit). For example, relative treatment benefit for ATEZ + PEM compared to the best outcome (relative treatment benefit) for the comparator is 0.71 (0.6, 0.8).

Ranking SUCRA dla PFS

Subpopulation with an intermediate/poor prognosis

Lenvatinib + pembrolizumab	95.6
Cabozantinib + atezolizumab	75.5
Atezolizumab + pembrolizumab	45.9
Nivolumab + ipilimumab	32.9
Survival	0.1

Najwyższe prawdopodobieństwo (rankogram SUCRA) bycia najlepszą terapią w zakresie PFS wśród pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu wynoszące 95,6% odnotowano wśród pacjentów leczonych lenwatinibem w skojarzeniu z pembrolizumabem, następnie 75,5%

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Overall population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lenvatinib + pembrolizumab</td> <td>99.8</td> </tr> <tr> <td>Cobimetinib + nivolumab</td> <td>73.5</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab + pembrolizumab</td> <td>51.1</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab + ipilimumab</td> <td>24.7</td> </tr> <tr> <td>Sustained</td> <td>0.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo (rankogram SUCRA) bycia najlepiej pszą terapią w zakresie OS wśród pacjentów z zaawansowanym RCC, bez względu na czynnik rokowniczy wynoszące 99,8% odnotowano wśród pacjentów leczonych lenwatinibem w skojarzeniu z pembrolizumabem, następnie 73,5% w przypadku terapii nivolumabem w skojarzeniu kabozantinibem (NIVO+CABO).</p>	Overall population		Lenvatinib + pembrolizumab	99.8	Cobimetinib + nivolumab	73.5	Atezolizumab + pembrolizumab	51.1	Nivolumab + ipilimumab	24.7	Sustained	0.9
Overall population															
Lenvatinib + pembrolizumab	99.8														
Cobimetinib + nivolumab	73.5														
Atezolizumab + pembrolizumab	51.1														
Nivolumab + ipilimumab	24.7														
Sustained	0.9														
Konkluzje	<p>Przeprowadzona analiza sieciowa, wykazała, iż do najskuteczniejszych opcji terapii stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego, jasno komórkowego raka nerki o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu należy lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem i nivolumab stosowany w skojarzeniu z kabozantinibem.</p> <p>Autorzy przeglądu systematycznego podkreśliłi, iż skojarzenie nivolumab+kabozantinib stanowi skuteczną opcję terapii w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki, która jest rekomendowana przez najnowsze europejskie i amerykańskie wytyczne kliniczne.</p>														

Tabela 3. Tabularyczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Osoto 2023)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Osoto 2023 [23]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania ze wnętrzego</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel:</p> <p>Ocena i porównanie skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych w 1. linii leczenia doro szych z zaawansowanym jasno komórkowym rakiem nerki.</p> <p>Synteza wyników:</p>	<p>Kryteria selekcji</p> <p>Populacja: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego RCC. <u>Ocena przeprowadzona z uwzględnieniem czynników rokowniczych.</u></p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nivolumab+kabozantinib, ▪ nivolumab+ipilimumab, ▪ pembrolizumab+aksytynib, ▪ pembrolizumab+le nwatinib, ▪ atezolizumab+be wacyzumab, ▪ awe lumab+aksytynib. 	<p>Włączone badania:</p> <p>Finalnie do przeglądu zakwalifikowano 6 badań.</p> <p>Do przeglądu zakwalifikowano badanie <i>CheckMate 9ER</i> prezentujące wyniki dla mediany obserwacji wynoszącej 67,7 miesiąca.</p> <p>Generalnie w przeglądzie anali zowano efektywność kliniczną 6 opcji terapeutycznych ramach populacji ogółem, w przypadku subpopulacji z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem ocenie poddano 3 terapie.</p> <p>Wyniki – Skuteczność kliniczna</p> <p>Populacja: RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu</p> <p><u>Przebiecie całkowite (OS)</u></p>

Przebieg systematyczny | **Metodyka** | **Kryteria selekcji** | **Wyniki i wnioski**

Ilościowa, przegląd syste matyczny z statystyczną agregacją danych (analiza sieciowa);
Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od stycznia 2019r. do 30 października 2022r.
Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska

Kryteria selekcji
 Mojęc na uwazde populację wnioskowaną w ocenie wyników w pierwszej kolejności uwzględniono dane dla porędnów z porędnim i niekorzystnym rok owaniem.
Komparatory:
 Głównie sunitynib
 Punkty końcowe:
 Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).
 Bezleczénstwo: brak

Metodyka:

- Typ badania: Badania RCT
- Przeszukiwane bazy: PubMed, Cochrane, clinicaltrials.gov
- Język: Brak danych
- Kryteria wykluczenia: Podano.

Sunitynib stanowi najmniej skuteczną opcję leczenia w docelowej populacji chorych. Skojarzenie niwol umabu z ipilimumabem istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego względem leczenia sunitynibem [HR= 1,437 (95%CI: 0,5872; 0,8247)] podobnie jak leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z aktywnym [HR= 1,579 (95%CI: 0,5011; 0,8001)]. Analiza statystyczna obu terapii skojarzonych nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w zakresie OS.

Populacja: ogółem (bez względu na czynnik rokowniczy)

Przeżycie całkowite (OS)

Figure S3. Visual representation of indirect comparisons for OS. All head-to-head comparisons are represented in the form of A vs. B, where treatment A is in the first column on the left and treatment B is in the second column, and so on. Green: A is superior to B; Red: A is inferior to B; Light Blue: no significant difference between A and B.

1 vs. →	avelolanib+ bevacizumab	avelolanib+ nivolumab	avelolanib+ ipilimumab	avelolanib+ pembrolizumab	avelolanib+ nivolumab + bevacizumab	avelolanib+ pembrolizumab + bevacizumab	avelolanib+ pembrolizumab + nivolumab	avelolanib+ pembrolizumab + nivolumab + bevacizumab
avelolanib+ bevacizumab								
avelolanib+ nivolumab								
avelolanib+ ipilimumab								
avelolanib+ pembrolizumab								
avelolanib+ nivolumab + bevacizumab								
avelolanib+ pembrolizumab + bevacizumab								
avelolanib+ pembrolizumab + nivolumab								

Populacja: ogółem (bez względu na czynnik rokowniczy)

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>Figure S2: Visual representation of the forest plot comparing the PFS ARR for the best combination (as represented by line A vs. B, where best mean A is the first column on the left and treatment B is the second column, and so on. Green A is superior to B. Red A is inferior to B. Light blue: no significant difference between A and B.</p>
Konkluzje		<p>Terapia skojarzona zawierająca niwolumab w skojarzeniu z kabozantinibem oraz pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem istotnie statystycznie poprawia przeżycie całkowite względem monoterapii sunitynibem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu. Analiza danych w populacji ogółem, wskazuje, iż skojarzenie pembrolizumab+lenwatinib skutkuje uzyskaniem najdłuższej mediany PFS. Pembrolizumab +aksytynib, niwolumab+kabozantinib oraz niwolumab+ipilimumab charakteryzują się zblizoną skutecznością w zakresie PFS, terapia pembrolizumab+aksytynib wskazuje na lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w ogólnej populacji pacjentów z zaawansowanym RCC.</p>	

1.1.1.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR

Tabela 4. Skala AMSTAR 2 (Krawczyk 2023, Niewada 2023, Ossa 2023)

Domeny	Krawczyk 2023	Niewada 2023	Ossa 2023
1. Czy pytanie bada wcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego z awierają komponenty schematu PICO?	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyrażne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury za stosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE*
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE*
7. Czy autorzy przeglądu przedstawiili listę badań wykluczonych i przedstawiili powod ich wykluczenia?	TAK	TAK	NIE

8. Czy autorzy przeglądu przedstawił szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	TAK	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawił satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogenności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntez ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędów publikacji (mały błąd badania) i prze dyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	NIE	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawił potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK [^]
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; [^] Brak danych dotyczących źródeł finansowania; * Nie zidentyfikowano informacji

2. ZAŁĄCZNIK 2

Aktualizacja wyników analizy ekonomicznej (AE) oraz analizy wpływu na budżet (BIA) w związku z pismem Agencji Oceny Technologii Medycznych o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” we wskazaniu: w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu, względem wymagań określonych w Rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r. poz. 74 z późn. zm.).

Zakres aktualizacji:

1. Zmiana danych kosztowych (AE, BIA),
2. Zmiana wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (AE),
3. Przedstawienie wyników porównania niwolumab+kabozantynib vs sunitynib (AE).

2.1. Zestawienie parametrów kosztowych: aktualizacja w stosunku do pierwotnej wersji raportu HTA

Zmienione wartości parametrów wejściowych modelu ekonomicznego w stosunku do dokumentu analizy ekonomicznej dołączonego do wniosku o refundację produktu Opdivo® zestawiono w tabeli:

Tabela 5. Parametry kosztowe: aktualizacja 06.2024

Parametr	Wartość przed aktualizacją [PLN]	Wartość po aktualizacji [PLN]	Aktualizacja – źródło danych	
Koszt jednostkowy: kabozantynib [PLN/mg]	9,86	10,05	Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2023 [14] oraz Raport refundacyjny NFZ za rok 2023 [12]	
Koszt jednostkowy: aksytynib [PLN/mg]	33,63	33,63		
Koszt jednostkowy: ewerolimus [PLN/mg]	8,47	7,97	Komunikat DGL NFZ [11]	
Koszt jednostkowy: sunitynib [PLN/mg]	-	0,499		
Koszt/opakowanie Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 683,32	2708,87	Obwieszczenie MZ [20]	
Koszt/opakowanie Opdivo 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	6 708,30	6772,18		
Koszt/opakowanie Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	29 665,44	14973,99		
Koszt/opakowanie Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	29 665,44	29947,97		
Koszt/opakowanie Cabometyx, tabl. powł., 260 mg	29 665,44	29947,97		
Koszt/opakowanie Yervoy, 5 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	14 304,05	14162,90		
Koszt/opakowanie Yervoy, 5 mg/ml; 1 fiol.po 40 ml	57 216,19	56651,61		
Koszt/opakowanie siarczanu morfiny MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60	45,42	46,69		
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	730,08	798,22		Przyjęto koszt 1 punktu = 1,64 PLN [13]

Parametr	Wartość przed aktualizacją [PLN]	Wartość po aktualizacji [PLN]	Aktualizacja – źródło danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	162,24	177,38	
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem nerki	4 798,50	5246,36	
JGP L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych hospitalizacja 1 dniowa	4 342,00	4 264,00	
JGP L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych hospitalizacja 2 dniowa	5 427,50	5 330,00	
JGP L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych hospitalizacja	6 513,00	6 396,00	
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	119,25	122,25	Przyjęto koszt 1 punktu = 1,63 PLN [13]
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	-	296,84	Wycena punktowa 181 [38]; przyjęto koszt 1 punktu = 1,64 PLN [13]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	-	443,46	Wycena punktowa 270,40 [38]; przyjęto koszt 1 punktu = 1,64 PLN [13]
Koszty leczenia paliatywnego	6 700,14	7 216,34	Uwzględniono współczynniki inflacji (roczne dla lat 2022 i 2023 [114,4, 111,4] oraz miesięczne dla okresu styczeń – kwiecień 2024 [102,0]) - dane GUS [6]
Próg opłacalności technologii medycznych w Polsce	175 926	190 380	Obwieszczenie Prezesa GUS [21]
Wariant deterministycznej analizy wrażliwości: Wyceny punktowe NFZ: minimum	tak	nie	Odstąpiono od testowania ze względu na nowe wyceny punktowe oraz niewielki rozrzut wartości kosztu 1 punktu w roku 2024
Wariant deterministycznej analizy wrażliwości: Wyceny punktowe NFZ: maksimum	tak	nie	
Wariant deterministycznej analizy wrażliwości: Marża hurtowa = 6%	tak	nie	Odstąpiono od testowania – marża 6% ujęta w analizie podstawowej

2.2. Zestawienie parametrów wykorzystanych w porównaniu z sunitynibem, które nie występowały w pierwotnej wersji raportu HTA

W ramach porównania niwolumab+kazbozantynib vs sunitynib wykorzystano następujące parametry, które nie występowały w dokumencie analizy ekonomicznej dołączonym do wniosku o refundację produktu Opdivo®:

- 1) Koszt jednostkowy sunitynibu: 0,499 PLN/mg, zgodnie z Tabelą 5.
- 2) Koszt jednostkowy podania sunitynibu: świadczenie Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (koszt 296,84 PLN zgodnie z Tabelą 5.); mając na uwadze drogę podania sunitynibu (p.o.) przyjęto rozliczenie raz na trzy miesiące.
- 3) Koszt monitorowania terapii sunitynibem: świadczenie Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (koszt 443,46 PLN zgodnie z Tabelą 5.); rozliczenie raz w miesiącu.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

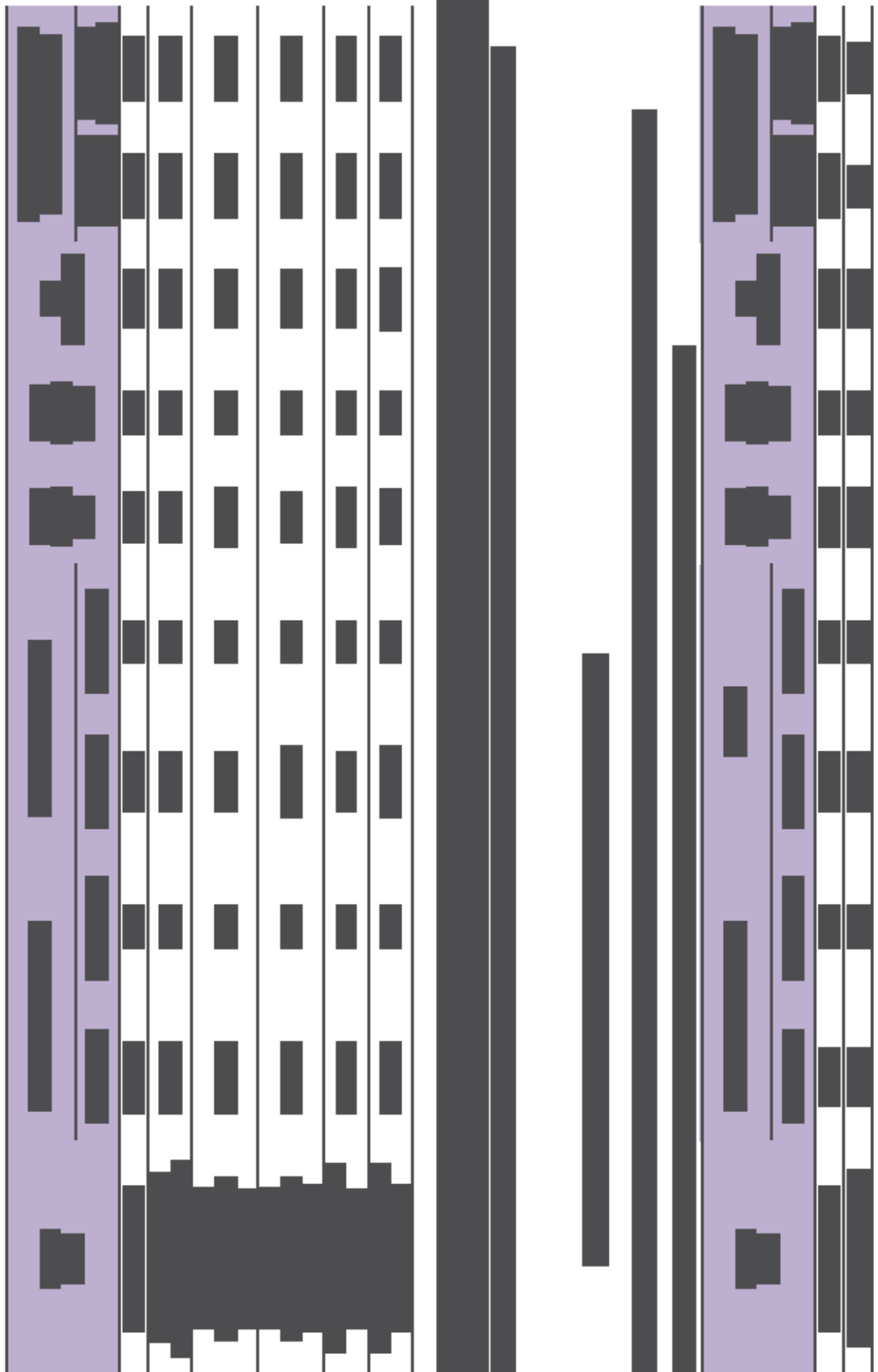
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wariant	2025			2026			2027			2025			2026			2027		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Zapadalność minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Zapadalność maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Obietel pacjentów z zaawansowanymi RCC: minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Obietel pacjentów z zaawansowanymi RCC: maksimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Obietel pacjentów z pośrednim lub niekorzystnymi rokowaniami minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Obietel pacjentów kwalifikujących się do terapii systemowej minimum	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Obietel pacjentów kwalifikujących się do terapii	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

3. ZAŁĄCZNIK 3

A table with multiple rows and columns. The content is almost entirely obscured by black redaction bars. A vertical purple shaded band runs down the left side of the table area.

A second table, similar in structure to the first, with content redacted by black bars and a vertical purple shaded band on the left.

SPIS TABEL

Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (<i>Krawczyk 2023</i>).....	13
Tabela 2. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (<i>Niewada 2023</i>).....	15
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (<i>Ossato 2023</i>).....	18
Tabela 4. Skala AMSTAR 2 (<i>Krawczyk 2023, Niewada 2023, Ossato 2023</i>).....	20
Tabela 5. Parametry kosztowe: aktualizacja 06.2024.....	22
Tabela 6. Sunitynib: ścieżki leczenia po progresji choroby.....	24
Tabela 7. Sunitynib: udziały substancji czynnych stosowanych po progresji choroby (z korektą obejmującą odsetek pacjentów leczonych w trzeciej linii).....	24
Tabela 8. Sunitynib: częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych.....	24
Tabela 9. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs kabozantynib; wariant z RSS, analiza podstawowa.....	25
Tabela 10. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs kabozantynib; wariant bez RSS, analiza podstawowa.....	25
Tabela 11. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs niwolumab+ipilimumab; wariant z RSS, analiza podstawowa.....	26
Tabela 12. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs niwolumab+ipilimumab; wariant bez RSS, analiza podstawowa.....	27
Tabela 13. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs sunitynib; wariant z RSS, analiza podstawowa.....	27
Tabela 14. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs sunitynib; wariant bez RSS, analiza podstawowa.....	28
Tabela 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant z uwzględnieniem RSS.....	29
Tabela 16. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant bez uwzględnienia RSS.....	31
Tabela 17. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, wariant z uwzględnieniem RSS.....	34
Tabela 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, wariant bez uwzględnienia RSS.....	37
Tabela 19. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs sunitynib, wariant z uwzględnieniem RSS.....	39
Tabela 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs sunitynib, wariant bez uwzględnienia RSS.....	42
Tabela 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS.....	45
Tabela 22. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS.....	47
Tabela 23. Wpływ refundacji terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS.....	49
Tabela 24. Wpływ refundacji terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS.....	50
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	51
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	53

Tabela 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant zakładający brak różnic w skuteczności między ocenianymi interwencjami, porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib	56
Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wariant zakładający brak różnic w skuteczności między ocenianymi interwencjami, porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab	56

REFERENCJE

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Canil, Ch et al. "Management of Advanced Kidney Cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) Consensus Update 2021". *Canadian Urological Association Journal* 15 (4):84-97. <https://doi.org/10.5489/cuaj.7245>.
3. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib as a first-line treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. Bristol Myers Squibb, version 2, 07.2023. Arkusz kalkulacyjny MS Excel.
4. EAU 2023, EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, Ljungberg (chair) B, et. al, <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>.
5. ESMO 2021, Powles T., et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04493-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04493-8/pdf)
6. Główny Urząd Statystyczny, Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
Główny Urząd Statystyczny, Miesięczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1982 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-miesieczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-od-1982-roku/>
7. Instytut Arcana, data on file [konsultacje z ekspertem klinicznym, opinia cytowana w Analizie wpływu na budżet załączonej do wniosku refundacyjnego].
8. Instytut Arcana. Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem w I linii leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego. Raport z badania ankietowego (07-08.2023), data on file.
9. Krawczyk K, Śladowska K, Holko P, Kawalec P. Comparative safety of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 7;14:1223929.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R. (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 369(8):722–730.
11. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Komunikat DGL, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2024 r.
12. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Raport refundacyjny, Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – grudzień 2023 r. (01.03.2024)
13. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o zawartych umowach. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
14. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2024.
15. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki, Programy lekowe, <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
16. NCCN 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 4 2024 – May 30 2024r.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 3.2024 – march 11, 2024.
18. Niewada M, Macioch T, Konarska M, Mela A, Goszczyński A, Przekopińska B, Rajkiewicz K, Wysocki P, Krzakowski M. Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma-A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 3;13:1063178.
19. Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem w I linii leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego. Badanie ankietowe, lipiec-sierpień 2023.
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.

21. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021; <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>.
22. Opis programu lekowego: „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, Załącznik B.10
23. Ossato A, Mengato D, Chiumente M, Messori A, Damuzzo V. Progression-Free and Overall Survival of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison of Six Combination Regimens. *Cancers* (Basel). 2023 Mar 29;15(7):2029.
24. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, de Velasco G, Young M, Gillissen S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.537>.
25. PTOK 2013, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom I, Praca zbiorowa, Redakcja: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha, Gdańsk 2013, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_00_wstep_20130301.
26. PTOK 2022, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_1_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_nerkowokomorkowym_20220527.pdf
27. Rak nerki. Podsumowanie aktualnych wytycznych ESMO. Cz. 1. Wprowadzenie: epidemiologia, diagnostyka, klasyfikacja, Medycyna Praktyczna, Onkologia, https://www.mp.pl/onkologia/nawotwory/rak-nerki/152924_rak-nerki-podsumowanie-aktualnych-wytycznych-esmo-cz-1-wprowadzenie-epidemiologia-diagnostyka-klasyfikacja
28. Rathmell K et al. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 40:2957-2995.
29. Rekomendacja NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta964/chapter/1-Recommendations> (data dostępu: 10.06.2024).
30. Rekomendacja refundacyjna Holandia. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/03/14/pakketadvies-cabozantinib-in-combinatie-met-nivolumab-cabometyx-opdivo> (data dostępu: 10.06.2024)
31. Rekomendacja refundacyjna SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-abb-smc2386/> (data dostępu: 10.06.2024)
32. Ruiz-Morales J, Swierkowski M. (2016) First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Journal of Cancer* (65):102–108.
33. Sahoo, T., Desai, C., Agarwal, S. et al. ExPert Consensus on the management of Advanced clear-cell Renal cell carcinoma: INDIAn Perspective (PEARL-INDIA). *BMC Cancer* 23, 737 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11237-y>
34. SITC 2019, Rini BI, et. al, The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):354. <https://jitc.bmj.com/content/7/1/354>
35. Soares, A., Monteiro, F.S.M., da Trindade, K.M. et al. Advanced renal cell carcinoma management: the Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG) and the Latin American Renal Cancer Group (LARCG) consensus update. *J Cancer Res Clin Oncol* 150, 183 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05663-z>
36. Uchwała Rady NFZ Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
37. Uchwała Rady NFZ Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
38. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
39. Żołnierek J. (2017) Leki ukierunkowane molekularnie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym — optymalizacja leczenia pierwszej linii. Tłum. Molecularly targeted therapies in advanced renal-cell carcinoma — optimisation of first-line therapy. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja* 3(5):242–246.

40. Opinia eksperta klinicznego_ [REDACTED]_data on file (BMS) 17.06.2024r.
41. Opinia eksperta klinicznego_ [REDACTED]_data on file (BMS)_14.06.2024r.