



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo  
(niwolumab)**

w ramach programu lekowego „**Leczenie pacjentów  
z rakiem nerki (ICD-10: C64)**” w skojarzeniu  
z **kabozantynibem**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.23.2024

Data ukończenia: 04.07.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

**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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb, Novartis, Ipsen Pharma S.A.S.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb, Novartis, Ipsen Pharma S.A.S..

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 2022 r., poz. 902) 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

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CDA-AMC</b>	Canada's Drug Agency
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IMDC</b>	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KABO</b>	Kabozantynib
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MTC</b>	analiza sieciowa
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIWO</b>	niwolumab
<b>NIWO + IPI</b>	niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem
<b>NIWO + KABO</b>	niwolumab stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SUN</b>	sunitynib
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

**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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	17
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>39</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	40
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	41
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	43
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	44
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	44
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	44
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>46</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	49
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	49
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>51</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>52</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>53</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>55</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>58</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>63</b>
<b>13. Źródła</b> .....	<b>64</b>
<b>14. Załączniki</b> .....	<b>65</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.1947.2023.15.KKL  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1946.2023.16.KKL  
25.03.2024

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- produkt leczniczy:
  - Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518,
  - Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;
- wnioskowane wskazanie:
  - w ramach programu lekowego: „**Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)**” w skojarzeniu z **kabozantynibem**

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:

[REDACTED]  
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo, <i>nivolumabum</i>, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518,</li> <li>Opdivo, <i>nivolumabum</i>, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501;</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01FF01
<b>Substancja czynna</b>	Niwolumab
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Terapia skojarzona składająca się z kabozantynibu i niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>I LINIA LECZENIA</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku kabozantynibu, pazopanibu,</li> <li>b. raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku niwolumabu z ipilimumabem,</li> <li>c. raka nerkowokomórkowego - w przypadku temsyrolimus,</li> <li>d. <b>raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego</b> - w przypadku kabozantynibu z niwolumabem;</li> </ol> </li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego o zaawansowanego raka nerki – w przypadku pazopanibu możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin;</li> <li>4) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100 (dla temsyrolimus 60-100);</li> <li>5) ukończony 18. rok życia;</li> <li>6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone udokumentowaną decyzją konsylium multidyscyplinarnego;</li> <li>7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST);</li> <li>8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> <li>9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL;</li> </ol>

	<p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii (...)</p> <p>1.2.5. <b>kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem</b></p> <p>1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty -PD -1/ PD -L1, anty -CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego;</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem w monoterapii;</p> <p>4) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;</p> <p>5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);</p> <p>6) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.</p>						
<b>Dawkowanie</b>	<p>Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem</p> <p>Rak nerkowokomórkowy</p> <p>Zalecana dawka niwolumabu wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie <b>albo</b> 480 mg podawane co 4 tygodnie w skojarzeniu z 40 mg kabozantynibu podawanego doustnie raz na dobę.</p> <p><b>Tabela 2. Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem podawanym doustnie w leczeniu raka nerkowokomórkowego</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Faza leczenia skojarzonego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Niwolumab</b></td> <td>240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut</td> </tr> <tr> <td><b>Kabozatynib</b></td> <td>40 mg raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table>		Faza leczenia skojarzonego	<b>Niwolumab</b>	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut	<b>Kabozatynib</b>	40 mg raz na dobę
	Faza leczenia skojarzonego						
<b>Niwolumab</b>	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut						
<b>Kabozatynib</b>	40 mg raz na dobę						

Źródło: ChPL Opdivo, proponowany program lekowy

Warto zauważyć, iż poza prezentacją leku Opdivo w postaci koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml oraz 4 ml istnieją również następujące prezentacje niwolumabu:

- jedna fiolka 12 ml zawierająca 120 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 24 ml zawierająca 240 mg niwolumabu,

niebędące przedmiotem ocenianego wniosku.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020</p> <p>Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czerniak</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkty 4.4 i 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie uzupełniające czerniaka</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</li> </ul> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie neoadiuwantowe NDRP</li> </ul> <p>OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1\%</math> (aby zapoznać się z kryteriami doboru, patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</li> </ul> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (patrz punkt 5.1). <b>OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów</b> (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak urotelialny</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <math>\geq 1\%</math>, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)</li> </ul> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</li> </ul> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <math>\geq 1\%</math>. OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <math>\geq 1\%</math>. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)</li> </ul> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (patrz punkt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku</li> </ul> <p>OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 5</math>.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Opdivo

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia niwolumabem w skojarzeniu z kabozatynibem nie była dotychczas przedmiotem oceny w Agencji w ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref. Niemniej jednak, lek niwolumab w monoterapii w ramach leczenia raka nerki oceniany był w następujących wskazaniach:

- w 2022 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia (nr BIP 178/2021);
- w 2019 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie I linii leczenia (nr BIP 216/2019);
- w 2016 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” w zakresie II linii leczenia (nr BIP 186/2016);

Ponadto terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki oceniana była również w ramach RDTL (podstawa prawna zlecenia MZ: art. 47 f ust. 1 ust. o św.):

- rak brodawkowaty nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 293/2020);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące (nr BIP 288/2020);
- nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia (nr BIP: 283/2020);
- rak nerki (ICD10: C64) w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia (nr BIP 221/2020);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem (nr BIP 188/2020);
- sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) (nr BIP: 87/2020);
- rozsiały rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (nr BIP 251/2019);
- rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (nr BIP 142/2019);
- rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia (nr BIP 135/2019);

Poniżej w tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ocenianych wniosków refundacyjnych dla leku Opdivo w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)”.

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

Nr zlecenia AOTMiT	Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
BIP – 178/2021, analiza OT.4231.61.2021 <sup>1</sup>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2022 z dnia 7 lutego 2022 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501,</li> <li>• Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w <u>zakresie III linii leczenia</u>, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecny program lekowy nie zawiera możliwości leczenia w ramach trzeciej linii.</li> <li>• Rekomendacje polskie i zagraniczne zalecają stosowanie niwolumabu u pacjentów leczonych wcześniej w ramach I i II linii preparatami z grupy anti-VEGF.</li> <li>• Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję popierają stosowanie ocenianego leku we wnioskowanym wskazaniu.</li> <li>• W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (SMC 2017, NICE 2016 oraz IQWiG 2016) i jedną pozytywną warunkową (CADTH 2016).</li> <li>• Ograniczeniem analizy jest oparcie wnioskowania o jedno badanie RCT bez zaślepienia oraz rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania. Przyjęcie danych z populacji łącznej niesie ryzyko błędnego</li> </ul>

<sup>1</sup><https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7612-178-2021-zlc> [dostęp 7.06.2024]

		<p>wnioskowania, ponieważ może przeszacowywać efekt zdrowotny wnioskowanej technologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio niwolumab z BSC, a wnioskowanie w oparciu o porównanie pośrednie niesie ograniczenia wynikające m.in. z heterogeniczności dostępnych badań.</li> <li>Oceniany lek jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu jedynie w 3 państwach UE i EFTA.</li> </ul>
	<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2022 z dnia 8 lutego 2022 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” <u>w zakresie III linii leczenia</u>.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Rekomendacje zalecają niwolumab w II lub III linii leczenia w zależności od zastosowanych wcześniej terapii - wymieniają wcześniejsze leczenie jednym lub dwoma antyangiogennymi inhibitorami kinazy tyrozynowej. Inne terapie możliwe do zastosowania to kabozantynib lub opcjonalnie ewerolimus czy aksytynib. Jednocześnie w przypadku Opinii nr 56/2019 i nr 56/2019 również wskazywano na możliwość zastosowania niwolumabu w III linii leczenia raka nerki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Prezes Agencji nie zgłasza uwag do wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności oraz kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej. Mając na uwadze powyższe oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo.</p>
<p><b>BIP – 216/2019, analiza OT.4331.54.2019<sup>2</sup></b></p>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2019 z dnia 2 grudnia 2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442,</li> <li>Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459,</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501,</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” <u>w I linii</u>, w ramach istniejących grup limitowych (1144.0 Niwolumab; 1124.0 Ipilimumab) i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Leczenie ipilimumabem w połączeniu z niwolumabem jest... od komparatorów (...), a przewidywane obciążenie dla budżetu płatnika jest wysokie. Niepewność ekonomiczna związana jest, między innymi, z brakiem wyników obserwacji długoterminowej w randomizowanym badaniu klinicznym (CheckMate2014).</p>
	<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 105/2019 z dnia 4 grudnia 2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909990872442;</li> <li>Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, fiol. 40 ml, EAN 05909990872459;</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 4 ml, EAN 05909991220501;</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiol. 10 ml, EAN 05909991220518,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” <u>w I linii</u>, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)</p>
<p><b>BIP – 186/2016, analiza OT.4351.30.2016<sup>3</sup></b></p>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” <u>w zakresie II linii leczenia</u>.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, stwierdzono nieznaczne (choć statystycznie istotne) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi ewerolimusem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających</p>

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6307-216-2019-zlc> [dostęp 7.06.2024]

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc> [dostęp 7.06.2024]

		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><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)” <u>w zakresie II linii leczenia.</u></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 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.</p>

Warto zauważyć, iż niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ) w następujących wskazaniach i programach lekowych:

- rak nerki (program lekowy B.10):
  - w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną w stadium zaawansowanym po uprzednim usunięciu guza pierwotnego lub odstępieniu od nefrektomii potwierdzonym na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki (tj. 1. linia leczenia);
  - w monoterapii u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 2. linia leczenia);
  - w monoterapii po udokumentowanym niepowodzeniu dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (tj. 3. linia leczenia);
- w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu drugiej albo trzeciej albo czwartej albo piątej linii zaawansowanego raka jelita grubego (program lekowy B.4);
- w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny w leczeniu pierwszej linii raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego NDRP z ekspresją PD-L1 < 50% lub w monoterapii w leczeniu kolejnej linii chorych na NDRP (wszystkie typy; dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) międzybłoniaka opłucnej (program lekowy B.6);
- w monoterapii w leczeniu histologicznie potwierdzonego płaskonabłonkowego nowotworu jamy ustnej, gardła lub krtani z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w tym stosowaną w skojarzeniu z lekami anty-EGFR) oraz udokumentowanym nawrotem (miejscowym lub węzłowym) lub uogólnieniem (przerzuty) stwierdzonym w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny (w tym stosowanych w skojarzeniu z lekami anty-EGFR) (program lekowy B.52);
- rak przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (program lekowy B.58):
  - w leczeniu adjuwantowym w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej;

- w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PDL-1  $\geq 1\%$  (I linia leczenia);
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego, zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku, u dorosłych chorych, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia);
- w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksalipłatinie lub kapecytabinie - według schematu CAPOX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przełyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 5$  (I linia leczenia);
- rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (program lekowy B.58):
  - leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksalipłatinie lub kapecytabinie - według schematu CAPOX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 5$  (I linia leczenia);
- czerniaka skóry lub błon śluzowych (program lekowy B.59):
  - w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz
    - bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry,
    - albo z nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniem systemowym stosowanym w zaawansowanym stadium czerniaka lub brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anti-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
  - w monoterapii w leczeniu histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz (leczenie uzupełniające); u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego);
  - pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem, lub terapią niwolumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii;
- w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) oraz po leczeniu brentuksymabem vedotin albo nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem vedotin, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia (program lekowy B.77).
- w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 (program lekowy B.141.FM.).



### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca „1144.0, Niwolumab”.
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Opdivo (substancja czynna: niwolumab), stosowany we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Należy zaznaczyć, iż populacja wnioskowana jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego (pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC).

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

##### Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej

#### Definicja

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

#### Klasyfikacja

Wyróżnia się przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki wg WHO:

- typ jasnokomórkowy (cRCC) (75%);
- typ brodawkowaty (pRCC), który dodatkowo obejmuje dwa podtypy, podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2 (15-20%);
- typ chromofobny (chRCC) (5%).

Wymienione powyższej typy histologiczne odróżnia się na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz molekularnych.

Najczęstsze objawy: krwiomocz (zwykle okresowy, bez bólu, czasami cylindryczne skrzepy będące odlewami światła moczowodu), ból w okolicy lędźwiowej, utrata masy ciała, osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami. W stadiach zaawansowanych guz w jamie brzusznej, powiększenie (wskutek przerzutów) węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych, obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego (zwykle po stronie lewej; wskutek ucisku lub naciekania naczyń żylnych), wyniszczenie. Klasyczna triada objawów (krwiomocz, guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej) obecnie występuje rzadko (<5% chorych). U ~30% chorych obserwuje się zespoły paranowotworowe.

### Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3000, kobiety — około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

### Rokowanie

Najważniejszym wskaźnikiem rokowniczym w przypadku RCC jest stopień zaawansowania. 5-letnie przeżycie dla pacjentów z RCC w I lub II stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania wynosi 80–90%. Czynniki niekorzystnego rokowania to: zły stan sprawności według skali sprawności Karnofsky'ego lub Eastern Cooperative Oncology Group, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, małe stężenie hemoglobiny, zwiększone skorygowane stężenie wapnia w surowicy i współistniejąca cukrzyca.

Większość analiz wykazała, że chorzy na raka charakteryzują się gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi z podtypem chromofobowym i brodawkowatym. Niektóre rzadsze podtypy, jak rak rdzeniasty, rak z kanalików zbiorczych czy rak nerki z translokacją Xp11.2, uznawane są za najbardziej agresywne. Dodatkowo, obecność komponenty mięsakowatej jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, zwiększającym agresywność i ryzyko rozsiewu nowotworu.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2.1 APD wnioskodawcy.

Źródła: Szczeklik 2023, [www.mp.pl](http://www.mp.pl), PTOK 2022

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### NFZ

**Tabela 6. Liczba indywidualnych numerów PESEL, dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współwystępującym C64 (wraz z podkodami)**

Rok	C64
2014	39 447
2015	40 747
2016	41 708
2017	42 788
2018	44 067
2019	46 097
2020	41 715
2021	38 969
2022	38 995
2023	51 173

## Opinia eksperta

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego, prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

**Tabela 7. Liczebność populacji według eksperta klinicznego**

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Dorośli, nieleczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym</b>				
Subpopulacja pacjentów pośredniego ryzyka	1500	1100	500	<i>Oszacowanie własne na podstawie liczby zachorowań i częstości występowania kategorii pośredniego i dużego ryzyka.</i>
Subpopulacja pacjentów pośredniego / niekorzystnego ryzyka	2100	1800	900	
Subpopulacja pacjentów niekorzystnego ryzyka	600	700	300	

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRCN)
- European Association of Urology (EAU) (<https://uroweb.org/>)
- American Urological Association (AUA) (<https://www.auanet.org/>)
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2024 r. Z uwagi na mnogość odnalezionych wytycznych leczenia raka nerki, zdecydowano o zawężeniu kryteriów włączenia do dokumentów, w których wymieniono schemat CABO + NIVO oraz opublikowanych po 2021 roku. Uwzględniono więc pięć dokumentów: amerykańskie (NCCN 2024), europejskie (ESMO 2024 oraz EAU 2024), polskie (PTOK 2022) oraz kanadyjskie (KCRCN 2021).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022	<p>I linia leczenia:</p> <p>Rokowanie korzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib [I, A]</li> <li>• pazopanib [I, A]</li> <li>• tiwozanib [II, B]</li> </ul> <p>Rokowanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib [I, B]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [I, A]</b></li> <li>• ipilimumab + niwolumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + awelumab [I, B]</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [I, A]</li> </ul> <p>Rokowanie niekorzystne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib [I, B]</li> <li>• kabozantynib + niwolumab [I, A]</li> <li>• ipilimumab + niwolumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + awelumab [I, B]</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• temsyrolimus [I, C]</li> </ul> <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</i></p> <p><i>III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>C — wskazania określone indywidualnie</i></p>
ESMO 2024	<p>I linia leczenia:</p> <p>Niezależnie od grupy ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab [I, A]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [I, A]</b></li> </ul> <p>Pośrednia i niekorzystna grupa ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab + niwolumab [IA]</li> <li>• aksytynib- toripalimab [I, C; nie zatwierdzone przez EMA lub FDA]</li> </ul> <p>Opcjonalna terapia w pośredniej i niekorzystnej grupie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib [II, A; dla pacjentów którzy nie mogą otrzymać terapii I rzutu ukierunkowanej na PD-1]</li> </ul> <p>Korzystna grupa ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab + niwolumab [I, C]</li> </ul> <p>Opcjonalna terapia w korzystnej grupie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib [I, C]</li> <li>• pazopanib [I, C]</li> <li>• tiwozanib [II, C]</li> </ul> <p>Alternatywna terapia I linii dla pacjentów którzy nie mogą skorzystać z leczenia ICI (Inhibitorami punktów kontrolnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib [I, A]</li> <li>• pazopanib [I, A]</li> <li>• tiwozanib [II, B]</li> </ul> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p>

	<p><i>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</i></p> <p><i>II – dowody oparte na co najmniej 1 dobrze zaprojektowanym badaniu klinicznym bez randomizacji, z badań kohortowych lub analitycznych z kontrolą (najlepiej z 11 ośrodków) lub z wielu serii czasowych lub wyników z niekontrolowanych eksperymentów</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</i></p> <p><i>B – umiarkowane dowody na skuteczność - lub silne dowody na skuteczność, ale tylko ograniczone korzyści kliniczne - potwierdzają zalecenie stosowania. Ogólnie rekomendowane.</i></p> <p><i>C – dowody na skuteczność są niewystarczające, aby uzasadnić zalecenie lub przeciwwskazanie do stosowania, lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać nad niekorzystnymi konsekwencjami (np. toksyczność leku, interakcje lekowe) lub kosztami chemioprowfilaktyki lub alternatywnych metod. Opcjonalnie rekomendowane.</i></p>
EAU 2024	<p>I linia leczenia:</p> <p>Korzystny profil ryzyka wg IMDC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib + niwolumab (1B)</li> <li>• pembrolizumab + aksytynib (1B)</li> <li>• pembrolizumab + lenwatynib (1B)</li> <li>• pazopanib* (1B)</li> <li>• sunitynib (1B)</li> </ul> <p>Pośredni i niekorzystny profil ryzyka wg IMDC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab (1B)</b></li> <li>• pembrolizumab + aksytynib (1B)</li> <li>• pembrolizumab + lenwatynib (1B)</li> <li>• niwolumab + ipilimumab (1B)</li> <li>• kabozantynib (2A)</li> <li>• sunitynib (1B)</li> <li>• pazopanib* (1B)</li> </ul> <p>*pazopanib tylko w przypadku choroby średniego ryzyka</p> <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <p><i>1B - na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania fazy 3.</i></p> <p><i>2A - na podstawie dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji lub analizy podgrup w randomizowanym kontrolowanym badaniu.</i></p>
NCCN 2024	<p>I linia leczenia (w przypadku jasnokomórkowego RCC o korzystnym rokowaniu):</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + pembrolizumab [1]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [1]</b></li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [1]</li> </ul> <p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + awelumab [2A]</li> <li>• kabozantynib [2B]</li> <li>• ipilimumab + niwolumab [2A]</li> <li>• pazopanib [2A]</li> <li>• sunitynib [2A]</li> </ul> <p>Schematy użyteczne w niektórych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna kontrola [2A]</li> <li>• aksytynib [2B]</li> <li>• duże dawki IL-2 [2B]</li> </ul> <p>I linia leczenia (w przypadku jasnokomórkowego RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu):</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + pembrolizumab [1]</li> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab [1]</b></li> <li>• ipilimumab + niwolumab [1]</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab [1]</li> <li>• kabozantynib [2A]</li> </ul> <p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib + awelumab [2A]</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib [2A]</li> <li>• sunitynib [2A]</li> </ul> <p>Schematy użyteczne w niektórych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib [2B]</li> <li>• duże dawki IL-2 [3]</li> <li>• temsyrolimus [3]</li> </ul> <p><i>Poziom i siła zaleceń:</i></p> <p>1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC</p> <p>2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC</p> <p>2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC</p> <p>3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</p>
<p><b>KCRCN 2021</b></p>	<p>I linia leczenia (w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem wg IMDC):</p> <p>Terapie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kabozantynib + niwolumab</b></li> <li>• aksytynib + pembrolizumab</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab</li> </ul> <p>Terapie opcjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib</li> <li>• pazopanib</li> <li>• aksytynib + awelumab</li> <li>• aktywny nadzór</li> </ul> <p>I linia leczenia (w przypadku pacjentów z pośrednim/wysokim ryzykiem wg IMDC):</p> <p>Terapie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab + niwolumab</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab</li> <li>• niwolumab + kabozantynib</li> <li>• lenwatynib + pembrolizumab</li> </ul> <p>Terapie opcjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib</li> <li>• pazopanib</li> <li>• kabozantynib</li> <li>• aksytynib + awelumab</li> <li>• aktywny nadzór</li> </ul> <p><i>Poziom i siła zaleceń : nie wskazano</i></p>

ICI – Inhibitory punktów kontrolnych (ang. immune- checkpoint inhibitors); IMDC – The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Podsumowując informacje zawarte w uwzględnionych wytycznych organizacji onkologicznych i urologicznych ogólnoeuropejskich oraz amerykańskich lek niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest rekomendowaną opcją terapeutyczną I linii leczenia raka nerkowokomórkowego.

W polskich wytycznych PTOK z 2022 roku zarówno w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim, jak i tych o rokowaniu niekorzystnym lek kabozantynib, zarówno w skojarzeniu z lekiem niwolumab, jak i w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną, a zalecenie dotyczące terapii skojarzonej, stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku cechuje poziom i jakość rekomendacji IA, co oznacza, że dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania są jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.

Wytyczne europejskie ESMO z 2021 roku, EAU z 2023 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC z 2021 roku zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka. Poziom rekomendacji określono jako IA i IB odpowiednio w przypadku wytycznych ESMO i EAU, przy czym kategoria B oznacza silne pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.

Najnowsze, amerykańskie wytyczne NCCN, wersja 1.2024, również wymieniają lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako jeden z trzech preferowanych schematów terapii w przypadku zarówno korzystnego, jak

i pośredniego oraz niekorzystnego profilu ryzyka, określając poziom rekomendacji jako 1, tj. rekomendacji na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej						
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecne warunki refundacyjne nie zawierają możliwości stosowania – podczas pierwszej linii leczenia – skojarzenia immunoterapii z antyangiogennymi inhibitorami wielokinazowymi, co jest uzasadnione u chorych z dużą dynamiką choroby i istotnymi objawami.						
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Poprawienie rokowania chorych na raka nerkowokomórkowego jest uzależnione od zwiększenia częstości rozpoznawania w stadium wczesnym.						
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie dostrzegam problemów.						
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie dostrzegam problemów.						
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Szczególne wskazania dotyczą chorych z grupy pośredniego rokowania oraz dużą dynamiką choroby i obecnością objawów.						
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Mniejsze korzyści mogą dotyczyć chorych z współwystępowaniem chorób autoimmunologicznych oraz leczonych kortykosteroidami.						
Technologie opcjonalne	<b>Tabela 10. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanego eksperta</b>						
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii				
	Kabozantynib	40%	30%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Zgodnie z wytycznymi PTOK
	Niwolumab + ipilimumab	40%	20%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Ewerolimus	10%	5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Leczenie objawowe	10%	5%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<b>Tabela 11. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b>						
	Istotny klinicznie punkt końcowy			Minimalna różnica odczuwalna przez chorego			

	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby Czas przeżycia całkowitego	6 miesięcy dla kategorii pośredniego ryzyka i 5 miesięcy dla kategorii dużego ryzyka 10 miesięcy dla kategorii dużego ryzyka i 8 miesięcy dla kategorii dużego ryzyka
--	---	--

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu zaawansowanego raka nerki są:

- w ramach katalogu B (leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego):
  - B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) (I linia leczenia):
    - w przypadku korzystnego i pośredniego ryzyka:
      - pazopanib;
    - w przypadku niekorzystnego ryzyka:
      - temsyrolimus;
    - w przypadku pośredniego i niekorzystnego ryzyka:
      - kabozantynib;
      - niwolumab + ipilimumab;
- w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii):
  - sunitynib,
  - winorelbina;
  - winkrystyna,
  - topotekan,
  - ifosfamid,
  - gemcytabina,
  - etopozyd,
  - doksorubicyna
  - dakarbazyna
  - cyklofosfamid
  - cisplatyna
  - karboplatyna.



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI),</li> <li>kabozantynib w monoterapii (CABO)</li> </ul>	<p><i>Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych oraz finansowanie terapii ze środków publicznych w Polsce, leczenie zawierające niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapia kabozantynibem stanowią właściwe komparatory dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC.</i></p>	<p>Wybór niepełny (szczegóły poniżej).</p>

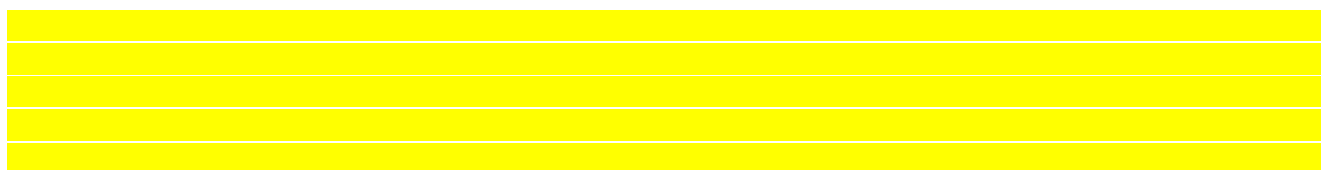
#### Ocena wyboru wg analityków Agencji

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 temsyrolimusu. Warty podkreślenia jest, iż dane NFZ za II kwartał 2023 r. 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 2022, 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, temsyrolimus. 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, umożliwiając 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, temsyrolimus** oraz **schematy chemioterapeutyczne**.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, zawarł następujące wyjaśnienie: „(...) 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.**



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. 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. (...)

Pomimo iż, w opinii wnioskodawcy sunitynib nie stanowi adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji, w ramach uzupełnień przekazanych w związku z odpowiedzią na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla tego porównania.

Niemniej jednak w opinii analityków Agencji, wybór komparatorów przez wnioskodawcę możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, nadal jest niepełny.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC) z komponentą jasnokomórkową (ang. clear cell component) o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Dawkowanie zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL). <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI):</b> Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać: <ul style="list-style-type: none"> <li>3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub</li> <li>6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC).</li> </ul> </li> <li><b>Kabozantynib (CABO):</b> Zalecana dawka produktu wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Sunitynib – w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<b>Skuteczność kliniczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie bez progresji (PFS);</li> <li>Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS);</li> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby).</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony związane z leczeniem;</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia ogółem;</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby;</li> <li>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz <math>\geq 3</math> stopnia).</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Badania RCT	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w języku polskim lub angielskim</li> <li>Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdy te prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań dla poszukiwanych punktów końcowych</li> </ul>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w elektronicznych bazach danych: Medline przez OVID, Cochrane Library przez Ovid oraz EMBASE przez Ovid oraz rejestrach badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>;
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Jako datę wyszukiwania podano 25 września 2023 r.

Z kolei w celu identyfikacji badań wtórnych wnioskodawca przeszukał następujące zasoby:

- Medline (przez OVID);
- EMBASE (przez OVID);
- The Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Field Guide EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers of Systematic Review, Cochrane Clinical Answers (OVID).

Jako datę wyszukiwania również podano 25 września 2023 r.

Zaznaczono, iż selekcja badań, zarówno pierwotnych jak i wtórnych, dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone nieprawidłowo.

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.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.05.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli osiem opracowań wtórnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Wnioskodawca w ramach pisma w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, został poinformowany o wymogu uzupełnienia analiz o wskazane publikacje. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo poinformował, iż „(...) 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, Niewada 2023 oraz Ossato 2023”.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania RCT, które zostały włączone do metaanalizy sieciowej (ang. mixed treatment comparison, MTC) (porównanie pośrednie):

- badanie **CheckMate 9ER** (Choueiri 2021), w którym porównywano NIWO + KABO vs SUN;
- badanie CABOSUN (Choueiri 2017), w którym porównywano KABO vs SUN;
- badanie CheckMate 214 (Motzer 2018), w którym porównywano NIWO + IPI vs SUN;

Włączono również opracowania wtórne, w których uwzględniono dane dotyczące skuteczności klinicznej terapii, w zależności od czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami IMDC:

- Aldin 2023,
- Bosma 2022,
- Lalani 2022,

Dodatkowo włączono opracowania wtórne analizujące efektywność kliniczną opcji terapeutycznych stosowanych wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC, w których uwzględniono również wyniki badania CheckMate 9ER w szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów, tj. pacjenci z RCC bez względu na czynniki rokownicze (populacja ogółem):

- Farrukh 2023,
- Nocera 2022,
- Zhang 2022,

Dodatkowo w ramach uzupełnień przekazanych Agencji w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, opisano trzy przeglądy systematyczne.

- Krawczyk 2023,
- Niewada 2023,
- Ossato 2023.

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

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CheckMate 9ER</b> (Choueiri 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb, Ono Pharmaceutical, Exelixis, Ipsen Pharma i Takeda Pharmaceutical</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie 3. fazy, prospektywne, randomizowane, kontrolowane, otwarte. (<i>open-label</i>, bez zaślepienia).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabozantynib doustnie 40 mg/dzień jednorazowo i niwolumab 240 mg co 2 tygodnie;</li> <li>• Sunitynib doustnie 50 mg/dzień cykl 4 tyg przyjmowania i 2 tygodnie przerwy;</li> </ul> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18,1 mies.</li> <li>• 23,5 mies.</li> <li>• 32,9 mies. (min. 25,4 mies.)</li> <li>• <b>44 mies. (min. 36,5 mies.)</b></li> </ul> <p>Maksymalny okres obserwacji: mediana dla OS wynosząca 44 miesiące (minimalny okres obserwacji - 36,5 miesiąca).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• wcześniej nieleczony zaawansowany rak jasnokomórkowym;</li> <li>• jakiegokolwiek prognostyczny wynik ryzyka wg International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC);</li> <li>• wynik stanu sprawności Karnofsky'ego co najmniej 70 (w skali od 0 do 100, z niższymi wynikami wskazującymi na większą niepełnosprawność);</li> <li>• mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1, według oceny badacza;</li> <li>• zaawansowany rak nerkowokomórkowy (niepodatny na leczenie chirurgiczne lub radioterapię) albo rak nerkowokomórkowy z przerzutami (American Joint Committee na IV stadium raka);</li> <li>• brak wcześniejszej terapii systemowej w przypadku raka nerkowokomórkowego (dozwolono jedno wcześniejsze leczenie uzupełniające lub neoadiuwantowe w przypadku całkowicie resekcyjnego raka nerkowokomórkowego) oraz dostępnej tkanki nowotworowej do analizy</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>• aktywna choroba autoimmunologiczna</li> <li>• ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami (&gt;10 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) lub</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS;</li> <li>• ORR;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• jakość życia</li> </ul>

		innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed randomizacją <u>Liczba pacjentów (ITT=651)</u>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIWO/KABO =323</li> <li>• SUN = 328</li> </ul>	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 7.5.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.5.2., oraz 7.5.3. AKL wnioskodawcy.

Z kolei tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych zamieszczono w rozdz. 2 AKL wnioskodawcy oraz w załączniku 1 Aneksu do pisma stanowiącego odpowiedź na pismo znak OT.423.1.23.2024.3.MPK, w sprawie uwag do analiz, załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab).

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania pierwotne włączone do przeglądu oceniono za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

Zgodnie z przeprowadzoną oceną wiarygodności doniesień naukowych wnioskodawcy wg skali RoB2, wszystkie próby zakwalifikowane do analizy (CheckMate 9ER, CheckMate 214, Cabosun) charakteryzują się średnim ryzykiem błędu, głównie z powodu braku zaślepienia próby.

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach skali AMSTAR II (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II). Przegląd systematyczny Aldin 2023 charakteryzował się wysoką jakością metodologiczną w skali AMSTAR. Pozostałe przeglądy (Bosma 2022, Lalani 2022, Farrukh 2023, Nocera 2022, Zhang 2022, Krawczyk 2023, Niewada 2023, Ossato 2023), charakteryzowały się krytycznie niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2.

Zdaniem Analityków Agencji ocena badania została przeprowadzona prawidłowo.

Szczegółowa ocena jakości badań pierwotnych przeprowadzona przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 7.5.5. AKL wnioskodawcy. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2 wg wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 7.6 AKL wnioskodawcy oraz 1.1.1. Aneksu do pisma stanowiącego odpowiedź na pismo znak OT.423.1.23.2024.3.MPK, w sprawie uwag do analiz, załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

##### Badanie CheckMate 9ER

- Wyniki efektywności klinicznej NIVO+CABO vs SUN (umożliwiającej przeprowadzenie analizy pośredniej; badanie CheckMate 9ER), w najdłuższym zidentyfikowanym okresie obserwacji zostały przedstawione w postaci posteru konferencyjnego Burotto 2023;
- Populację badania CheckMate 9ER stanowią pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową bez względu na czynnik rokowniczy zgodnie z kryteriami IMDC (analogicznie jak w przypadku wskazania rejestracyjnego). Populacja wnioskowana jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego, dotyczy pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC (około 20% populacji badania CheckMate 9ER to pacjenci z korzystnym rokowaniem RCC). Autorzy badania przedstawiają dane dotyczące skuteczności klinicznej NIVO+CABO vs SUN dla wnioskowanej populacji pacjentów. Niemniej jednak w przypadku części punktów końcowych takich jak ekspozycja na badane leczenie oraz ocena jakości życia pacjentów przedstawione w badaniu wyniki dotyczą populacji ogólnej badania CheckMate 9ER;
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawiono z uwzględnieniem szerszej niż wnioskowana populacji chorych, tj. w pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową, bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC;
- W próbie klinicznej CheckMate 9ER nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, co wpłynęło na obniżenie oceny w zakresie ryzyka błędu systematycznego (RoB-2).

### **Badania dla komparatorów (CheckMate 214 oraz Cabosun)**

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+CABO względem wybranych komparatorów konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (metaanalizy sieciowej), cechującego się niższą jakością niż dane np. z badań RCT;
- W próbach klinicznych włączonych do analizy sieciowej (CheckMate 214 oraz Cabosun), analogicznie jak w przypadku badania CheckMate 9ER (NIVO+CABO) nie zastosowano zaślepienia próby, co wpłynęło na obniżenie oceny w zakresie ryzyka błędu systematycznego (RoB-2);
- Populację docelową badania CheckMate 214 (NIVO+IPI vs SUN) stanowili chorzy w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC, bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC. Niemniej jednak autorzy badania przedstawili dane dotyczące skuteczności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych z uwzględnieniem danych dla populacji z pośrednim i niekorzystnym ryzykiem RCC - stanowiących populację docelową w niniejszym przeglądzie. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, analogicznie jak w przypadku badania CheckMate 9ER przedstawiono dla szerszej niż wnioskowana populacji chorych, czyli ogólnej populacji pacjentów z RCC bez względu na czynniki rokownicze;
- Populację docelową w badaniu Cabosun (CABO vs SUN) stanowią pacjenci z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC – zgodnie z populacją docelową. Niemniej jednak najdłuższy dostępny w badaniu okres obserwacji uwzględniony w analizie sieciowej, w szczególności w zakresie przeżycia bez progresji choroby, ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz oceny bezpieczeństwa jest znacznie krótszy względem obserwacji w badaniach CheckMate 9ER oraz CheckMate 214 (min. 36,5 mies. w badaniu CheckMate 9ER, min. 42 mies. w badaniu CheckMate 214 vs 25 mies. w badaniu Cabosun). W związku z powyższym do interpretacji wyników dla porównania pośredniego NIVO+CABO vs CABO należy podchodzić z należytą ostrożnością;
- Badanie Cabosun jest próbą kliniczną charakteryzującą się najniższą liczebnością próby względem pozostałych badań włączonych do analizy sieciowej (157 pacjentów w badaniu Cabosun vs 505 pacjentów w badaniu CheckMate 9ER i 847 pacjentów w badaniu CheckMate 214);
- Wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność dla CABO konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Porównanie z ipilimumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz kabozantynibem przeprowadzono z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej (NMA) wykorzystując ramiona sunitynibu w badaniach jako grupę referencyjną. Porównanie przeprowadzono dla punktów końcowych OS, PFS oraz odpowiedzi na leczenie.

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz.5 AKL wnioskodawcy):**

- Nie zidentyfikowano prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+CABO vs NIVO+IPI oraz NIVO+CABO vs CABO w docelowej populacji pacjentów;
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, badań typu RWD, dostępnych w postaci pełnych tekstów publikacji, pozwalających na ocenę bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w rzeczywistej praktyce klinicznej w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC oraz komponentą jasnokomórkową;
- Podsumowując, do interpretacji otrzymanych wyników pochodzących z analizy sieciowej należy podchodzić z należytą ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia związane z samą metodologią przeprowadzania analizy pośredniej (brak randomizacji zapewniającej równowagę cech demograficznych oraz klinicznych pomiędzy grupami), jak również fakt, iż włączone do analizy badania nie są w pełni homogenne względem populacji pacjentów w badaniach dla NIVO+CABO.

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

- Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt występowania heterogeniczności metodologicznej i klinicznej. W badaniach uwzględniono pacjentów z różnych grup rokowniczych, tj. w badaniu CheckMate 9ER oraz CheckMate 214 uwzględniono pacjentów z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem. Natomiast w badaniu CABOSUN uwzględniono pacjentów jedynie z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. Wnioskodawca wskazał i opisał zidentyfikowane heterogeniczności w rozdz. 3.2. AKL wnioskodawcy. Niemniej jednak nie sprawdzano wpływu

heterogeniczności porównywanych populacji na wyniki przeprowadzonej analizy, na przykład poprzez ekstrakowanie wyników dla określonych grup rokowniczych. Przeprowadzenie analizy w obrębie określonych grup rokowniczych byłoby również wskazane z uwagi na wskazane warunki refundacji uwzględnionych technologii opcjonalnych oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, w ramach którego terapia NIWO + KABO ma być stosowana jedynie w populacji pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Porównanie bezpośrednie NIWO+KABO vs. SUN (badanie CheckMate 9ER)**

Badanie CheckMate 9ER stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki pozwoliły wnioskodawcy na przeprowadzenie analizy pośredniej dla NIWO+KABO względem wybranych komparatorów (NIWO+IPI oraz KABO), poprzez wspólną grupę referencyjną czyli sunitynib (SUN).

W badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIWO+KABO) względem sunitynibu (SUN) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego bez względu na czynniki rokownicze wg IMDC.

Szczegółowe przedstawienie i omówienie wyników badania CheckMate 9ER znajduje się w rozdz. 7.7 AKL wnioskodawcy.

##### **Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa)**

W ramach analizy skuteczności NIWO + KABO wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu z wykorzystaniem porównania pośredniego, przez wspólną grupę referencyjną (SUN) z wykorzystaniem metody prostej metaanalizy sieciowej (MTC).

W ramach analizy sieciowej (MTC) wykorzystano następujące badania kliniczne:

- CheckMate 9ER, NIWO+KABO vs SUN, liczebność populacji: NIWO+KABO=249, SUN=256, [redacted]
- CheckMate 214, NIWO+IPI vs SUN, liczebność populacji: NIWO+IPI=425, SUN=422, [redacted];
- Cabosun, KABO vs SUN, liczebność populacji: KABO=79, SUN=78, [redacted];

W pośredniej ocenie skuteczności klinicznej analizowanych interwencji (analiza MTC) uwzględniono dane dotyczące najbardziej zbieżnych pod kątem definicji oraz sposobu przedstawienia danych punktów końcowych, jak również okresów obserwacji, dla których dostępne były dane w populacji docelowej, tj. pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o rokowaniu od pośredniego do niekorzystnego zgodnie z klasyfikacją IMDC. Uwzględnione punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR), stabilizacja choroby (SD) oraz progresja choroby (PD).



Tabela 15. Wyniki porównania bezpośredniego oraz metanaalizy wyników badań porównujących NIWO + KABO z komparatorami [CheckMate 9ER; CheckMate 214; CABOSUN]

Punkt końcowy (model)	Efekt	CheckMate 9ER [Choueiri 2021]	CheckMate 214 [Motzer 2017]	NIWO + KABO vs NIWO + IPI	CABOSUN [Choueiri 2018]	NIWO + KABO vs KABO
		NIWO + KABO vs. SUN	NIWO + IPI vs SUN	Metaanaliza	KABO vs. SUN	Metaanaliza
PFS	HR (95% CI)					
OS	HR (95% CI)					
ORR	OR (95% CI)					
CR	OR (95% CI)				-	
PR	OR (95% CI)					
SD	OR (95% CI)					
PD	OR (95% CI)					

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PD – choroba postępująca (ang. progressive disease); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); SD – choroba stabilna (ang. stable disease);

[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]

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); ORR – odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PD – choroba postępująca (ang. progressive disease); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); SD – choroba stabilna (ang. stable disease);

### Jakość życia

Jakość życia pacjentów stosujących KABO + NIWO została oceniona w badaniu CheckMate 9ER.

Punkty końcowe dotyczące jakości życia oceniane były za pomocą skal FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19) i EQ-5D-3L. Dane dotyczące jakości życia oceniane były w populacji ogólnej.

Pacjenci stosujący KABO + NIWO wykazywali mniejsze ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia całkowitego wyniku FKSI-19 w porównaniu z pacjentami stosującymi SUN zarówno w zakresie pierwszego pogorszenia stanu oraz potwierdzonego pogorszenia stanu zarówno według całkowitego wyniku FKSI-19 jak i według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą.

Tabela 17. Wyniki jakości życia pacjentów raportowane w badaniu CheckMate 9ER [Cella 2022]

	Różnica pod względem średniej zmiany, wartość (95% CI); P	TFD HR (95% CI)	TCD HR (95% CI)	TTD HR (95% CI)
<b>FKSI-19</b>				
<b>Łączny wynik</b>	2,37 (1,19; 3,54); <0,05	0,71 (0,57; 0,87)	0,66 (0,52; 0,84)	0,68 (0,52; 0,90)
<b>DRS</b>	1,17 (0,68; 1,66); <0,05	0,70 (0,56; 0,87) <sup>a</sup>	0,65 (0,50; 0,86)	0,53 (0,37; 0,75)
<b>DRS-P</b>	1,54 (0,83; 2,25); <0,05	0,73 (0,59; 0,91)	0,56 (0,43; 0,73)	0,52 (0,38; 0,72)
<b>DRS-E*</b>	0,15; 0,0494	b.d.	0,65 (0,47; 0,90)	b.d.
<b>FWB</b>	0,29 (-0,11; 0,68); ≥0,05 <sup>b</sup>	0,69 (0,54; 0,87)	0,67 (0,50; 0,88)	0,79 (0,57; 1,11)
<b>TSE*</b>	0,31; 0,0125	b.d.	0,90 (0,68–1,19)	b.d.
<b>EQ-5D-3L</b>				

Różnica pod względem średniej zmiany, wartość (95% CI); P	TFD HR (95% CI)	TCD HR (95% CI)	TTD HR (95% CI)
<b>VAS</b>	3,68 (1,83; 5,54); <0,05	0,74 (0,59; 0,92)	0,74 (0,58; 0,95)

TCD – czas do potwierdzonego pogorszenia choroby (ang. time to confirmed deterioration); HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio); 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); FKSI-19 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19); VAS – wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale); DRS – objawy związane z chorobą (ang. disease-related symptoms); DRS-P – fizyczne objawy związane z chorobą (ang. disease-related symptoms - physical); DRS-E – emocjonalne objawy związane z chorobą (ang. disease-related symptoms - emotional); TSE – efekty uboczne leczenia (ang. treatment side effects); FWB – dobrostan czynnościowy (ang. function/well-being);

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na sposób przedstawienia danych w badaniach włączonych do analizy pośredniej, w ocenie bezpieczeństwa terapii NIVO+CABO oraz NIVO+IPI, autorzy badania CheckMate9ER i CheckMate 214 uwzględnili dane dla populacji ogółem, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania bez względu na czynnik rokowniczy wg IMDC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W związku z powyższym, analizowana w ramach bezpieczeństwa populacja jest szersza względem populacji wnioskowanej, tj. pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową bez względu na status rokowniczy wg IMDC. Natomiast populację ogólną badania Cabosun, włączonego do porównania pośredniego stanowią pacjenci z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem RCC (zgodnie z populacją docelową).

przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) - nie zidentyfikowano niniejszych punktów końcowych w ramieniu CABO (badanie CABOSUN).

**Tabela 18. Wyniki porównania bezpośredniego oraz metaanalizy wyników badań porównujących NIWO + KABO z komparatorami [CheckMate 9ER; CheckMate 214; CABOSUN]**

Punkt końcowy (model)	Efekt	CheckMate 9ER [Choueiri 2021]	CheckMate 214 [Motzer 2017]	NIWO + KABO vs NIWO + IPI	CABOSUN [Choueiri 2018]	NIWO + KABO vs KABO
		NIWO + KABO vs. SUN	NIWO + IPI vs SUN	Metaanaliza	KABO vs. SUN	Metaanaliza
Zgony związane z leczeniem	OR (95% CI)					
Utrata pacjentów z leczenia ogółem	OR (95% CI)					
Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby	OR (95% CI)					
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	OR (95% CI)					
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	OR (95% CI)					
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia	OR (95% CI)					

Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania NIWO+KABO vs NIWO+IPI i KABO znajdują się w rozdz. od 3.3.4. do 3.3.9., w tym również poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w skojarzeniu z kabozatynibem we wnioskowanym wskazaniu. Dane z przeglądów systematycznych były spójne z analizą wnioskodawcy.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Opdivo na stronach:

- European Medicines Agency ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)),
- Food and Drug Administration ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)),
- WHO Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)).

W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo. Przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono w dniu 25.09.2023 r.

#### ChPL Opdivo (data ostatniej aktualizacji 14.06.2024)

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Opdivo w skojarzeniu z kabozatynibem należały m.in. biegunka, uczucie zmęczenia, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia oraz nudności (>30% pacjentów);

**Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10) (niwolumab w skojarzeniu z kabozatynibem) [ChPL Opdivo]**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfocytopenia, neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia, hipoglikemia, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, świąd

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkalcemia, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hipermagnezemia, hipernatremia

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia lub podania dużych dawek kortykosteroidów; niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem**

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia (%)	
Zapalenie płuc	2,5
Zapalenie jelita grubego	2,5
Zapalenie wątroby	4,1
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,6
Endokrynopatie	1,3
Skóra	2,2
Nadwrażliwość/ reakcje na wlew	0
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów (%)	
Zapalenie płuc	56
Zapalenie jelita grubego	8
Zapalenie wątroby	23
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	9
Endokrynopatie	4,2
Skóra	8
Nadwrażliwość/ reakcje na wlew	0

Na podstawie informacji przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego do działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagających podania dużych dawek kortykosteroidów należały m.in.: zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie/zaburzenie czynności nerek, endokrynopatie oraz zdarzenia w obrębie skóry.

### Badanie Hilser 2023

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki krótkoterminowego (8,3 mies.) retrospektywnego badania obserwacyjnego Hilser 2023 wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC. Wyniki wskazują iż 29,9% pacjentów leczonych NIWO+KABO z zaawansowanym lub przerzutowym RCC wymagało zmiany lub redukcji dawkowania, natomiast zdarzenia niepożądane obserwowano u 82,1% pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zwiększenie poziomu aminotransferaz wątrobowych (40,3%), biegunka (22,4%) oraz zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (20,9%). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.5 AKL wnioskodawcy.

**Europejska Agencja Leków (EMA)**

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo (niwolumabu), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu. Szczegóły znajdują się w rozdz. 4.4. AKL wnioskodawcy.

Odnaleziono również informacje zamieszczone na Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Opdivo w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Szczegóły znajdują się w rozdz. 4.4. AKL wnioskodawcy.

Dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Opdivo stosowanym w skojarzeniu z kabozantynibem skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że niwolumab (Opdivo) stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC z komponentą jasnokomórkową cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z przebiegiem choroby.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (CUA)

##### Horyzont

40-letni (dożywotni)

##### Perspektywa

Płatnika publicznego.

##### Porównanie

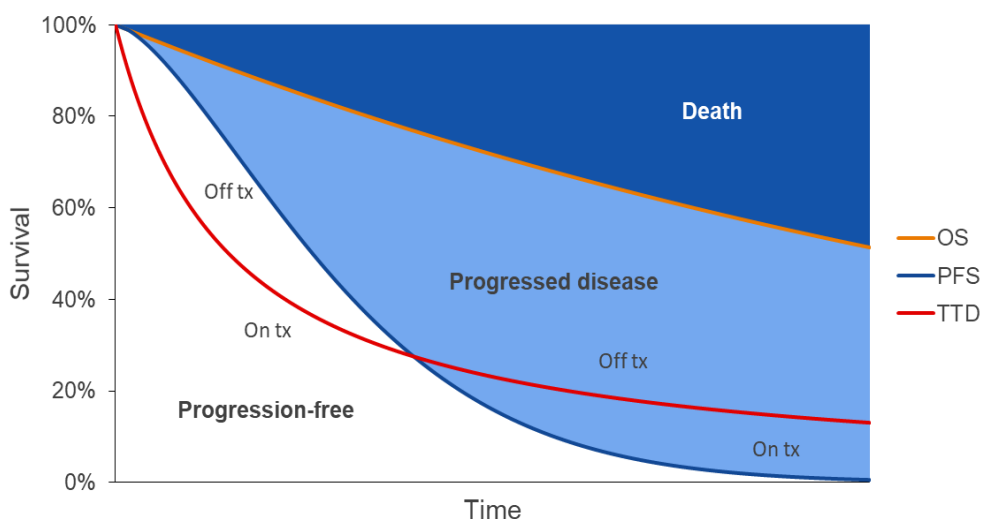
Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem porównano z:

- Sunitynibem,
- Kabozantynibem w monoterapii,
- Niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem.

##### Struktura modelu

Wykorzystano model globalny dostosowany do warunków Polskich, zaimplementowany w programie Microsoft Excel.

Model wykonano metodą PSM (ang. Partitioned survival model). Na model składały się trzy stany: choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon.



Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach modelu określono na podstawie funkcji przeżycia (dla punktów końcowych OS, PFS oraz TTD) z badania CheckMate 9ER. W porównaniach z pozostałymi komparatorami zastosowano model parametryczny funkcji przeżycia dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem przekształcony z wykorzystaniem współczynników hazardu dla odpowiednich komparatorów uzyskanych w przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie sieciowej. Krzywe TTD dla komparatorów uzyskano przekształcając krzywe dla sunitynibu z badania CheckMate 9ER z wykorzystaniem odpowiednich współczynników hazardu dla PFS.

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- Koszty zakupu interwencji oraz komparatorów;
- koszt substancji czynnych stosowanych po progresji choroby;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania pacjentów po progresji choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- Koszty opieki paliatywnej

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wykorzystano użyteczności oszacowane w oparciu przeprowadzoną przez autorów modelu globalną analizę użyteczności na indywidualnych danych pacjentów z badania CheckMate 9ER. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5. Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Niwolumab +kabozantynib	Kabozantynib	Niwolumab +ipilimumab	Sunitynib
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	■	■	■
<b>Wariant z RSS</b>				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■	■	■
<b>Wariant bez RSS</b>				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■	■	■



### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania w którym wykazano wyższość interwencji nad refundowanym komparatorem (sunitynib) w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, są równe wysokości prog<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

Komparator	Sunitynib	Kabozantynib	Niwolumab + ipilimumab
Progowa CZN			

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

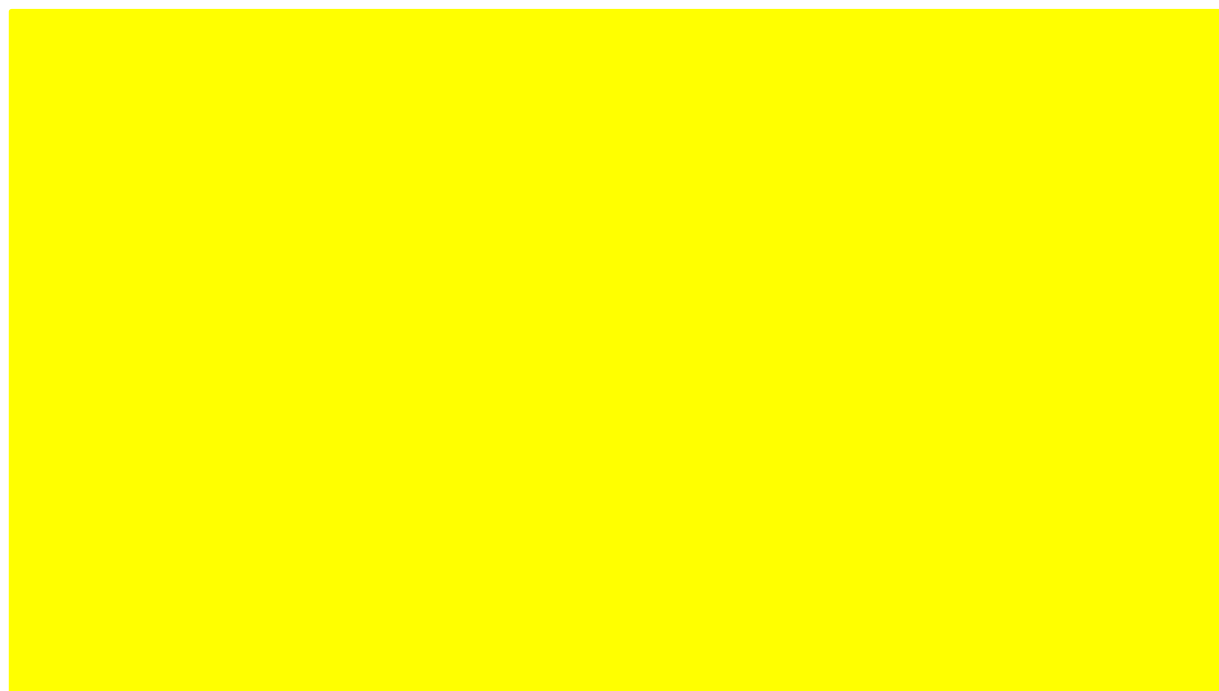
Tabela 23. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy

Parametr	Niwolumab+kabozantynib	Kabozantynib	Niwolumab+ipilimumab	Sunitynib
	Średnia (95% CI)			
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt całkowity [zł]				
ICUR [zł/QALY]				
Prawdopodobieństwo CE				
Koszt całkowity [zł]				
ICUR [zł/QALY]				
Prawdopodobieństwo CE				

<sup>4</sup> 190 380 zł/QALY

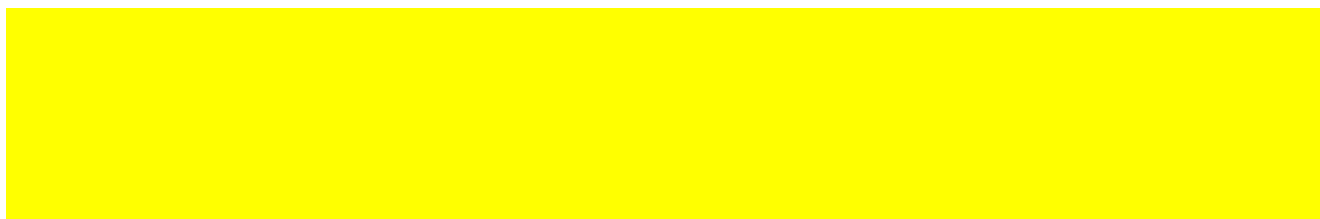


**Rysunek 2. Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy. ICUR. Wariant z RSS**



**Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy. ICUR. Wariant bez RSS**

**Deterministyczna analiza wrażliwości**



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Poruszono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Jako ograniczenia wynikające ze struktury modelu wnioskodawca wskazał (rozdział 2.9 AE wnioskodawcy):

- ograniczenie możliwości kontynuowania terapii po progresji (w przypadku wystąpienia wartości TTD wyższych w danym punkcie czasowym niż oszacowania PFS odsetek pacjentów leczonych przyjęty jest na podstawie PFS).

Uniemożliwienie kontynuowania terapii po progresji choroby nie jest zgodne z zapisami programu lekowego zgodnie z którymi terapia może być kontynuowana w przypadku oligopresji (pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego) do póki pacjent uzyskuje korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja. W terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem progresja może być potwierdzona po upływie od 4 do 8 tygodni. Koszty leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w modelu mogą być zaniżone o wartość wynikającą z leczenia w okresie do potwierdzenia progresji.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie dostępne były informacje na temat średniej względnej intensywności dawki niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w związku z czym w modelu przyjęto wartość 100%, w porównaniu do [redacted] odpowiednio dla niwolumabu oraz kabozantynibu w skojarzeniu oraz 83,8% dla kabozantynibu w monoterapii. Założenie może powodować zawyżenie kosztów w ramieniu niwolumab+ipilimumab.

Jako ograniczenia danych wejściowych wnioskodawca wskazał (rozdział 2.9. AE wnioskodawcy):

- oparcie skuteczności porównywanych technologii o wyniki porównania pośredniego,
- brak dostępnych danych dla TTD (czas do dyskontynuacji terapii) w ramionach kabozantynibu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.

TTD dla kabozantynibu podawanego w monoterapii oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wykorzystano współczynniki hazardu względnego dla czasu do progresji choroby. [redacted]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji zewnętrznej opartej walidację formuł, podstawienie zerowych i skrajnych wartości parametrów kosztowych oraz testowanie powtarzalności wyników.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów strukturalnych modelu.

Przeprowadzono walidację zewnętrzną w oparciu o dane z CheckMate 9ER oraz SEER. [redacted]

W ramach przeglądu na użytek analizy konwergencji odnaleziono 13 opracowań oceniających opłacalność terapii niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem. W jednej publikacji przeprowadzono porównanie z kabozantynibem w monoterapii; jej wyniki wskazują że terapia niwolumabem + kabozantynibem jest droższa i skuteczniejsza od terapii kabozantynibem w monoterapii (w populacji ITT). W sześciu publikacjach przeprowadzono porównanie z niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. W dwóch analizach stosowanie niwolumabu z kabozantynibem było droższe i skuteczniejsze, a w czterech analizach dominujące.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono reanalizę z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

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

[Redacted text block]

[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]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Horyzont

3-letni

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (2025-2027)

##### Struktura modelu

Model wykonano z wykorzystaniem MS Excel. Model oparto o dane kosztowe pochodzące z analizy ekonomicznej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Oszacowania populacji docelowej oparto o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane literaturowe oraz opinie ekspertów uzyskane przez wnioskodawcę. Przyjęte parametry wraz z oszacowaniami przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły dotyczące oszacowań przedstawiono w rozdziale 2.2. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 28. Oszacowania populacji docelowej

Parametr	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów
Nowe przypadki raka nerki w Polsce/rok	1	1
Pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym	1	1
Pacjenci z rakiem jasnokomórkowym	1	1
Pacjenci z chorobą przerzutową	1	1
W tym: nawrót po leczeniu choroby zaawansowanej lokalnie:	1	1
W tym: choroba przerzutowa przy diagnozie choroby:	1	1
Pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (skala IMDC)	1	1
Spełnienie kryteriów programu lekowego pozwalających na rozpoczęcie terapii systemowej	1	1
Brak leczenia adjuwantowego pembrolizumabem	1	1
Spełnienie kryteriów programu lekowego pozwalających na rozpoczęcie terapii niwolumab+kabozntynib	1	1

Udziały w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu „istniejącym”, zgodnie z wynikami badania ankietowego oraz po przeprowadzeniu korekty, w ramach której uwzględniono wyłącznie terapie wskazane jako komparatory. Technologiom nie uznanym za technologie alternatywne przez wnioskodawcę nadano udział 0%.

Tabela 29. Udziały ocenianych technologii.

Schemat leczenia	2025	2026	2027
<b>Udziały w rynku</b>			
[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]

**Koszty**

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty

- Stosowania interwencji oraz technologii alternatywnych
- substancji czynnych stosowanych po progresji choroby;
- podania leków;
- badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

	Wydatki płatnika publicznego [zł]		
	2025	2026	2027
<b>Wariant z RSS</b>			
Scenariusz istniejący	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant bez RSS</b>			
Scenariusz istniejący	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			

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

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wskazał (rozdział 2.6.5. BIA wnioskodawcy):

Tabela 32. 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	-
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	Poruszono w rozdziale 3.1.2 niniejszej AWA





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązania oszczędnościowego, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości, co najmniej odpowiadającej wykazanemu wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu Opdivo (nivolumab).

W analizie zaproponowano rozwiązanie prowadzące do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ polegające na wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiednika(ów) w EMA (tj. produkty generyczne).

W wyniku zastosowania przedstawionego w AR wnioskodawcy rozwiązania oszczędnościowe zastosowane w rozpatrywanych grupach limitowych prowadzą do wygenerowania oszczędności w wysokości około 128,58 mln zł rocznie. Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie wpływ na budżet najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Opdivo, wynoszący [redacted] w trzecim roku refundacji (wariant z RSS).

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu (lek Opdivo) w skojarzeniu z kabozantynibem we wskazaniu rak nerki, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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 26.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *opdivo*, *nivolumab*, *cabometyx*, *cabozantinib*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CDA-AMC 2023, Zorginstituutnederland 2022, SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2021) oraz 1 rekomendację pozytywną warunkowo (NICE 2024).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na skuteczność leczenia kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na podstawie wyników badania klinicznego.

Ponadto w rekomendacji HAS 2021 wydano dodatkowo negatywną rekomendację dla stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku pacjentów o typie RCC innym niż jasnokomórkowy ze względu na brak danych odnośnie skuteczności wśród tej grupy pacjentów.

W rekomendacji pozytywnej warunkowo NICE 2024 wymieniono kryteria, w których zaleca się stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Rekomendacja pozytywna dotyczy pacjentów z chorobą o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

W odnalezionej rekomendacji AWTCC 2022 odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Z kolei w stanowisku NICE 2022 zlecono wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	<p><b>Pozytywna warunkowo</b></p> <p>Kabozantynib + niwolumab jest zalecany jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba jest pośredniego lub niekorzystnego rokowania według kryteriów International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;</li> <li>• w przeciwnym razie pacjentom należy zaoferować niwolumab + ipilimumab lub lenwatynib + pembrolizumab</li> <li>• firmy dostarczają kabozantynib i niwolumab zgodnie z ich umowami handlowymi.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CDA-AMC 2023</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Cabometyx w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych. Na podstawie badania klinicznego wykazano, że leczenie kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem przyniosło dodatkowe korzyści kliniczne w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) i wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) w porównaniu z sunitynibem u dorosłych z zaawansowanym lub przerzutowym RCC ze wszystkich grup ryzyka IMDC, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia.
<b>AWTCC 2022</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.
<b>NCPE 2022</b>	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych	Agencja wykonała szybki przegląd, którego wynikiem było zlecenie wykonania pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
<b>Zorginstituutnederland 2022</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Od 3 listopada 2022 r. kabozantynib (Cabometyx) w skojarzeniu z niwolumabem jest refundowany z pakietu podstawowego. Stwierdzono, że wartość terapeutyczna tego leku jest porównywalna z wartością już refundowanych leków pembrolizumabu w połączeniu z aksytynibem, a u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem jest również porównywalna z wartością niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem. Wszystkie te terapie skojarzone mają klinicznie istotny wpływ na całkowite przeżycie w porównaniu z leczeniem sunitynibem.
<b>SMC 2021</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Kabozantynib oferuje dodatkowy wybór leczenia w terapeutycznej klasie inhibitorów kinazy tyrozynowej podawanych w tym wskazaniu w połączeniu z inhibitorem PD-1.
<b>HAS 2021</b>	1. linia leczenia zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Poprawa terapeutyczna dla kombinacji kabozantynib/niwolumab w porównaniu z sunitynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki.
<b>HAS 2021</b>	1. linia leczenia zaawansowanego raka nerki o typie histologicznym innym niż jasnokomórkowy	<b>Rekomendacja negatywna</b> Wydano opinię negatywną dla refundacji kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) o typie histologicznym innym niż jasnokomórkowy z powodu braku danych.
<b>G-BA 2021</b>	1. linia leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Cabometyx w skojarzeniu z lekiem niwolumab jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Belgia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Bułgaria	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chorwacja	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cypr	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Czechy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Dania	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Estonia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Finlandia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Francja	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Grecja	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Hiszpania	■		■
Holandia	■		■
Irlandia	■		■
Islandia	■		■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■		■
Luksemburg	■		■
Łotwa	■		■
Malta	■		■
Niemcy	■		■
Norwegia	■		■
Portugalia	■		■
Rumunia	■		■



Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja	■		■
Słowenia	■		■
Szwajcaria	■		■
Szwecja	■		■
Węgry	■		■
Włochy	■		■



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.03.2024 znak PLR.4500.1947.2023.15.KKL oraz PLR.4500.1946.2023.16.KKL (data wpływu do AOTMiT 25.03.2024), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518,
- Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, 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 28.05.2024, znak OT.423.1.23.2024.3.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.06.2024 r. pismem znak OT.423.1.23.2024.16.MPK z dnia 18.06.2024 r.

### Problem zdrowotny

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

Wyróżnia się przynajmniej 3 główne typy histologiczne raka nerki wg WHO:

- typ jasnokomórkowy (cRCC) (75%);
- typ brodawkowy (pRCC), który dodatkowo obejmuje dwa podtypy, podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2 (15-20%);
- typ chromofobny (chRCC) (5%).

Wymienione powyższej typy histologiczne odróżnia się na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz molekularnych.

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3000, kobiety — około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

Najważniejszym wskaźnikiem rokowniczym w przypadku RCC jest stopień zaawansowania. 5-letnie przeżycie dla pacjentów z RCC w I lub II stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania wynosi 80–90%. Czynniki niekorzystnego rokowania to: zły stan sprawności według skali sprawności Karnofsky'ego lub Eastern Cooperative Oncology Group, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, małe stężenie hemoglobiny, zwiększone skorygowane stężenie wapnia w surowicy i współistniejąca cukrzyca.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne wskazano następujące terapie:

- nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI),
- monoterapia kabozantynibem (KABO).

W opinii analityków Agencji wybór jest niepełny. 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 NIWO+IPI oraz KABO, powinny stanowić finansowane ze środków publicznych takie opcje jak: sunitynib, pazopanib, temsyrolimus oraz schematy chemioterapeutyczne.

W ramach uzupełnień przekazanych w związku z odpowiedzią na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki analizy ekonomicznej dla porównania sunitynibu ze schematem NIWO + KABO.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone bez zaślepienia próby, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną NIWO+KABO vs SUN w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC oraz komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC – badanie CheckMate 9ER.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję w postaci schematu NIWO+KABO z komparatorami – niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) oraz kabozantynibem stosowanym w monoterapii (KABO) w docelowej populacji chorych. W związku z powyższym wnioskodawca zdecydował o identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej dla NIWO+KABO vs wybrane komparatory (NIWO+IPI oraz KABO) przez wspólną grupę referencyjną sunitynibu (SUN) z zastosowaniem metody meta-analizy sieciowej (ang. mixed treatment comparison, MTC). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie analizy pośredniej z wykorzystaniem następujących prób klinicznych:

- w ramieniu NIWO+IPI (NIWO+IPI vs SUN): badania CheckMate 214,
- w ramieniu KABO (KABO vs SUN): badanie Cabosun.

Przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) ocena efektywności klinicznej dla porównania uwzględniającego wyniki dla NIWO+KABO vs wybrane komparatory, wskazuje, iż:

[Redacted content]

[REDACTED]

Jakość życia pacjentów stosujących KABO + NIWO została oceniona w badaniu CheckMate 9ER. Punkty końcowe dotyczące jakości życia oceniane były za pomocą skal FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19) i EQ-5D-3L. Dane dotyczące jakości życia oceniane były w populacji ogólnej. Pacjenci stosujący KABO + NIWO wykazywali mniejsze ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia całkowitego wyniku FKSI-19 w porównaniu z pacjentami stosującymi SUN zarówno w zakresie pierwszego pogorszenia stanu oraz potwierdzonego pogorszenia stanu zarówno według całkowitego wyniku FKSI-19 jak i według wyniku FKSI-19 w zakresie objawów związanych z chorobą.

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy obejmują brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIWO+KABO względem komparatorów w docelowej populacji pacjentów, brak badań typu RWD, dostępnych w postaci pełnych tekstów publikacji, pozwalających na ocenę bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w rzeczywistej praktyce klinicznej w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC oraz komponentą jasnokomórkową, brak randomizacji włączonych do analizy badań, heterogeniczność włączonych badań i brak homogenności względem populacji pacjentów w badaniach dla NIWO+KABO.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) ocena efektywności bezpieczeństwa dla porównania uwzględniającego wyniki dla NIWO+KABO vs wybrane komparatory, wskazuje, iż:

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

The table consists of multiple rows of horizontal bars. The top portion of each row is highlighted in yellow, while the bottom portion is grey. The bars vary in length, indicating different values for each row. The yellow bars are positioned above the grey bars, and they are separated by small gaps.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

The table consists of multiple rows of horizontal bars. The top portion of each row is highlighted in yellow, while the bottom portion is grey. The bars vary in length, indicating different values for each row. The yellow bars are positioned above the grey bars, and they are separated by small gaps.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji pozytywnych (CDA-AMC 2023, Zorginstituutnederland 2022, SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2021) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo (NICE 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na skuteczność leczenia kabozantynibu w skojarzeniu

<sup>5</sup> 190 380 zł/QALY

z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na podstawie wyników badania klinicznego.

Ponadto w rekomendacji HAS 2021 wydano dodatkowo negatywną rekomendację dla stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku pacjentów o typie RCC innym niż jasnokomórkowy ze względu na brak danych.

W rekomendacji pozytywnej warunkowo NICE 2024 wymieniono kryteria w których zaleca się stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem jako I linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Rekomendacja pozytywna dotyczy pacjentów z chorobą o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

W odnalezionej rekomendacji AWTCC 2022 odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Z kolei w stanowisku NCPE 2022 zlecono wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

## 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 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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).	NIE	W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z sunitynibem. Pozostałe wskazane technologie zostały pominięte.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>CheckMate 9ER</b>	Choueiri TK, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Mar 4;384(9):829-841.
<b>CheckMate 214</b>	Motzer RJ, et al.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.
<b>CABOSUN</b>	Choueiri TK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Feb 20;35(6):591-597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398.
<b>Cella 2022</b>	Cella D, et. al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2022 Feb;23(2):292-303. doi: 10.1016/S1473-0245(21)00693-8.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>NCCN 2024</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer 2024
<b>ESMO 2024</b>	Powles T, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2024
<b>KCRCN 2021</b>	Canil C, et al. Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. <i>Can Urol Assoc J</i> 2021;15(4):84-97. <a href="http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7245">http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7245</a>
<b>EAU 2024</b>	B. Ljungberg, et. al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Association of Urology 2024
<b>PTOK 2022</b>	Wysocki P, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja, 2022
<b>NICE 2024</b>	Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma (terminated appraisal) Technology appraisal [TA785] Published: 20 April 2022 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta964">https://www.nice.org.uk/guidance/ta964</a> [dostęp 27.06.2024]
<b>CDA-AMC 2023</b>	<a href="https://www.cadth.ca/cabozantinib-0">https://www.cadth.ca/cabozantinib-0</a> [dostęp 27.06.2024]
<b>HAS 2021</b>	CABOMETYX 20 - 40 mg (cabozantinib) (carcinome à cellules rénales avancé, en association au nivolumab) Dostęp online: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294121/fr/cabometyx-20-40-mg-cabozantinib-carcinome-a-cellules-renales-avance-en-association-au-nivolumab">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294121/fr/cabometyx-20-40-mg-cabozantinib-carcinome-a-cellules-renales-avance-en-association-au-nivolumab</a> [dostęp 27.06.2024]
<b>G-BA 2021</b>	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Nivolumab (New Therapeutic Indication: Renal cell carcinoma, first-line treatment, combination with cabozantinib) <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5069/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5069/</a> [dostęp 27.06.2024]
<b>AWTCC 2022</b>	Dostęp online: <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cabozantinib-cabometyx3/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cabozantinib-cabometyx3/</a> [dostęp 27.06.2024]
<b>NCPE 2022</b>	Cabozantinib (Cabometyx) in combination with nivolumab (Opdivo) Dostęp online: <a href="https://www.ncpe.ie/cabozantinib-cabometyx-in-combination-with-nivolumab-opdivo-for-1l-rcc-hta-id-22018/">https://www.ncpe.ie/cabozantinib-cabometyx-in-combination-with-nivolumab-opdivo-for-1l-rcc-hta-id-22018/</a> . HTA ID: 22018 [dostęp 27.06.2024]
<b>SMC 2021</b>	Dostęp online: <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-abb-smc2386/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-abb-smc2386/</a> [dostęp 27.06.2024]
<b>Zorginstituutnederland 2022</b>	Pakketadvies sluisgeneesmiddel cabozantinib in combinatie met nivolumab (Cabometyx/Opdivo) bij de behandeling van gevorderde niercelkanker [dostęp 27.06.2024]

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Opdivo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji 14.06.2024)
--------------------	--



