



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

rak nerki (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia
w przypadku przeciwwskazań do stosowania
inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: WS.422.2.2019

Warszawa, 15 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: n.d.

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality
AHS	Alberta Health Services
AHS	Alberta Health Services
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
AspAt	Aminotransferaza asparaginowa
AWA	Analiza weryfikacyjna
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTLA-4	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HuMAb	Ludzkie przeciwciało monoklonalne
IFN	Interferon
IgG4	Immunoglobina G4
IMDC	International Metastatic RCC Database
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant wojewódzki
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. mammalian target of rapamycin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSS	Operacja nerkooszczędzająca (ang. nephron sparing surgery)
ORR	Ogólny wskaźnik odpowiedzi
OS	Przeżycie całkowite
PD-1	Receptor programowanej śmierci
PD-L1	Ligandy receptora programowanej śmierci
PD-L2	Ligandy receptora programowanej śmierci
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell cancer)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SJS	Zespół Stevens-Johnsona
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TEN	Toksyczna nekroliza naskórka
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
TNM	Klasyfikacja nowotworów złośliwych,
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	11
3.1. Zlecenie Ministra Zdrowia.....	11
3.2. Historia korespondencji	11
3.3. Informacje o pacjencie, którego dotyczy wnioski o RDTL.....	11
4. Analiza problemu decyzyjnego	13
4.1. Problem zdrowotny	18
4.1.1. Definicja	18
4.1.2. Klasyfikacja.....	18
4.1.3. Epidemiologia	19
4.1.4. Etiologia i patogenezę	20
4.1.5. Rokowanie	20
4.1.6. Postępowanie w raku nerki.....	21
4.2. Technologia wnioskowana	22
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	22
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	24
4.2.3. Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji.....	24
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	26
6. Analiza kliniczna	27
6.1. Opis metodyki	27
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	27
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	27
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia	27
6.2.3. Wyniki	28
6.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	29
6.3.1. Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo	29
6.3.2. Wyniki z wyszukiwarki VigiAccess	31
6.3.3. Ostrzeżenia i komunikaty	32
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	34
8. Konkurencyjność cenowa	35
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	36
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	37
10.1. Wytyczne praktyki klinicznej	37
10.2. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej	40
11. Piśmiennictwo	41
12. Załączniki	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

23.10.2019 r., PLD.46434.5712.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- **Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml),**
- **Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4 ml).**

Wnioskowane wskazanie:

- **rak nerki (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej**
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- Wartość terapii podana we wniosku (uwaga: we wniosku podana została kwota brutto):
██████████ zł brutto
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml), fiolka à 10 mg/ml (4 ml) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach celem sporządzenia opinii Agencji w przedmiotowej sprawie.

W wyniku analizy materiałów dołączonych do zlecenia stwierdzono różnicę w definicji populacji docelowej występującej w treści zlecenia oraz w opisie stanu klinicznego pacjenta, którego sytuacja kliniczna stanowi podstawę wniosku:

- w treści głównej zlecenie wskazuje ogólnie na zastosowanie produktu leczniczego Opdivo przy przeciwwskazaniu stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI), podczas gdy
- w **dokumentacji pacjenta** wskazano stan kliniczny stanowiący przeciwwskazanie do włączenia terapii, o potencjalnym wpływie depresyjnym na układ sercowo-naczyniowy (zaawansowana choroba niedokrwienności serca, stan po 3 zawałach serca),
- w ramach korespondencji z lekarzem prowadzącym uzyskano deklarację lekarza o stanie klinicznym pacjenta stanowiącym przeciwwskazanie do podania TKI oraz innych preparatów celowanych o wpływie kardiodepresyjnym (np. ipilimumab),
- w przekazanych informacjach o pacjencie wskazano, iż pacjent ma korzystne rokowanie według skali MSKCC.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania. Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 w przypadku pacjentów z rakiem nerki i korzystnym rokowaniem wg kategorii rokowniczej MSKCC rekomendują w I linii leczenia monoterapię pazopanibem lub sunitynibem albo terapię skojarzoną z zastosowaniem aksytynibu i pembrolizumabu.

Wytyczne EAU 2019 i SEOM 2017 również wskazują na zastosowanie u ww. pacjentów w I linii leczenia sunitynibu lub pazopanibu (silne zalecenie), co zostało potwierdzone w wytycznych ESMO 2019, które dodatkowo silnie zalecają terapię skojarzoną: bewacyzumab + IFN.

W żadnym z ww. wytycznych klinicznych nie rekomenduje się stosowania niwolumabu w monoterapii w I linii leczenia raka nerki, zaleca się stosować go w terapii skojarzonej (niwolumab i ipilimumab).

W najnowszych rekomendacjach, tj. ESMO 2019, NCCN 2020 oraz EAU 2019, w I linii leczenia raka nerki rekomendowany jest kabozantynib, ale zalecenie to dotyczy szczególnie populacji z umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniem. Jednak należy zaznaczyć, że kabozantynib należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, co produkty lecznicze zalecane w I linii leczenia (inhibitory kinaz białkowych). Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne, nie został uwzględniony jako komparator wobec ocenianego niwolumabu.

Najnowsze wytyczne NCCN 2020 zalecają zastosowanie w I linii możliwości leczenia z użyciem terapii skojarzonej: niwolumab w połączeniu z ipilimumabem u pacjentów z rakiem nerki i korzystnym

rokowaniem. Jednak zgodnie z ChPL Opdivo, częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych (częstoskurcz, nadciśnienie) jest większa w przypadku terapii skojarzonej niż niwolumabu w monoterapii.

Zgodnie z określonymi we wniosku kryteriami, dotyczącymi występowania przeciwwskazań u pacjenta do stosowania TKI w ramach I linii leczenia, nie ma możliwej opcji terapeutycznej, która stanowiłaby alternatywę w ramach I linii leczenia dla wskazania zawartego we wniosku.

Zgodnie z określonymi we wniosku kryteriami, dotyczącymi występowania przeciwwskazań u pacjenta do stosowania TKI w ramach I linii leczenia, stwierdzono brak opcji terapeutycznej możliwej do zastosowania, która stanowiłaby alternatywę w ramach I linii leczenia dla wskazania zawartego we wniosku.

Analiza kliniczna

Wyniki odnalezionych badań

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jedno studium przypadku (Shinder 2017¹) opisujące zastosowanie niwolumabu w ramach I linii leczenia u pacjenta z rakiem nerki po nefrektomii. Lekarze zdecydowali się na zastosowanie niwolumabu we wskazaniu pozarejestrycyjnym. Pacjent bardzo dobrze tolerował niwolumab, chociaż zgłaszał objawy suchości w ustach po siódmym podaniu leku.

Według autorów badania: potrzebne są dalsze badania prospektywne w celu wyjaśnienia pełnego spektrum klinicznej użyteczności tej nowej terapii w RCC.

Wnioski: Pacjent po 3 miesiącach odpowiedział na leczenie. Nie zaobserwowano progresji choroby.

Wyniki przeszukania bazy ClinicalTrials.gov

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające efektywność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu jako monoterapii w I linii leczenia raka nerki. Rozpoczęło ono rekrutację pacjentów w roku 2019. Jednak badanie to jest w toku i planowany termin jego zakończenia określono jako 28.01.2022 r.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie leku Opdivo wg ChPL

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: neuropenia, biegunka i nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, Zwiększenie aktywności AspAt, ALAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności specyficzne dla choroby (rak nerkowokomórkowy) na podstawie CHPL Opdivo

Pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO

Do najczęściej rejestrowanych działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 13.11.2019 r

¹ Brian Shinder, Nicholas J. Farber, Tina Mayer. Treatment of Multifocal Renal Cell Carcinoma in a Solitary Kidney With Nivolumab 2017

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że relacja korzyści do ryzyka stosowania nivolumabu w badanym wskazaniu jest korzystna. Badanie kliniczne wykazało, że stosowanie Opdivo wydłuża czas przeżycia w porównaniu do everolimusu, profil bezpieczeństwa stosowania Opdivo jest akceptowalny. Dane uzyskane odnośnie bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w przypadku raka nerki są zbieżne z wynikami uzyskanymi przy stosowaniu nivolumabu w monoterapii w przypadku czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuc.

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „leczenie niwolumbem jest dość dobrze tolerowane, a więc stosunek korzyści do ryzyka jest zadawalający”.²

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie przeprowadzonych analiz i opinii eksperckich, nie zidentyfikowano terapii alternatywnych w stosunku do nivolumabu w I linii leczenia dla wnioskowanego pacjenta.

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Opdivo dla płatnika publicznego wynosi łącznie ██████████ PLN brutto.

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

Koszty terapii niwolumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 3 miesięcznej terapii wynosi łącznie ██████████ PLN brutto. W drugim wariantcie zastosowano cenę nivolumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 1.11.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 3 miesięcznego leczenia wyniósł 96 599,52 PLN brutto. W trzecim wariantcie koszt 3 miesięcy leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r., przy której wyniósł on 57 957,45 PLN.

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie wskazali lub nie posiadali danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej, w związku z tym, poniższe wyliczenia przedstawiono na jednego pacjenta.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Podsumowując wyżej przedstawione informacje:

1. Zlecenie MZ obejmuje:

- populację: pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C.64) z przeciwwskazaniami zastosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych,
 - interwencję: produkt leczniczy Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (10 ml) oraz fiołka à 10 mg/ml (4 ml), w I linii leczenia
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

2. Informacje dotyczące stanu zdrowotnego pacjenta, dla którego wnioskowano:

a. załączone do zlecenia MZ:

- pacjent z rakiem nerki z przeciwwskazaniami do zastosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI) ze względu na chorobę niedokrwienną serca, po wcześniejszej nefrektomii i radioterapii.
- proponowane leczenie: nivolumab w monoterapii jako I linia leczenia (pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w ramach programu lekowego w I linii leczenia TKI ze względu na chorobę niedokrwienną serca).

b. dodatkowe informacje uzyskane od lekarza prowadzącego:

² Informacja zaczerpnięta z raportu Agencji nr: OT.422.50.2019

- zgodnie z przekazaną informacją, u pacjenta, którego dotyczy wnioszek, przeciwwskazane są inne leki o potencjalnym działaniu kardi toksycznym.
3. W oparciu o wytyczne kliniczne, najczęściej rekomendowaną opcją terapeutyczną dla pacjenta w I linii leczenia w rozsiałym raku nerki z rokowaniem korzystnym są: sunitynib, aksytynib+pembrolizumab, pazopanib, ipilimumab+niwolumab.
 4. Niwolumab nie jest zarejestrowany w monoterapii jako I linia leczenia raka nerki. W przedmiotowym przypadku wnioskowane jest zastosowanie substancji czynnej poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).
 5. Niwolumab jest zarejestrowany w monoterapii w II linii leczenia raka nerki.
 6. Brak jest dostępnych wysokiej jakości dowodów dotyczących skuteczności niwolumabu jako leku pierwszego rzutu.
 7. Przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne, w wyniku którego odnaleziono jedno badanie będące według wytycznych AOTMiT opisem przypadku (klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT: IVD – badanie opisowe).
 8. Przegląd baz danych clinicaltrials.gov wskazuje jedynie aktualnie trwające badania kliniczne (brak wyników). W związku z powyższym należy domniemywać o braku wysokiej jakości badań (RCT, badania porównawcze).
 9. Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, sugeruje się, że nie ma dla wnioskowanego pacjenta opcji terapeutycznych, które mogłyby być alternatywnym leczeniem.
 10. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano *best supportive care*.

Wnioski:

- I. Biorąc pod uwagę literalny kontekst zlecenia, tj.: „Leczenie w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych”, stwierdza się brak alternatywnej opcji leczenia.
- II. Z uwagi na występujące u pacjenta, którego opisano we wniosku do zlecenia Ministra Zdrowia, przeciwwskazania (inne niż wskazane we wniosku) do stosowania produktów leczniczych dostępnych w ramach programu lekowego, jedyną opcją terapeutyczną jest leczenie poza programem lekowym. U wnioskowanego pacjenta istnieje możliwość leczenia produktem leczniczym: niwolumab, ponieważ spełnia on kryteria kwalifikacji włączenia (oprócz zastosowania pierwszej linii leczenia) określone w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) do zastosowania wnioskowanej terapii, a jedynym kryterium wykluczającym go jest „udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem TKI”.

3. Przedmiot i historia zlecenia

3.1. Zlecenie Ministra Zdrowia

Pismem z dnia 21.10.2019 r., znak PLD.46434.5712.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 23.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml),
- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4 ml).

we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

3.2. Historia korespondencji

W dniu 29.10.2019 r. przesłano formularze z zestawem pytań dotyczących stanu zdrowia pacjenta do:

- dr n. med. Wiesława Bala – KW w dziedzinie onkologii klinicznej,
- [REDAKTOWANE] – lekarz prowadzący.

Otrzymano odpowiedzi od obu lekarzy. Ponadto z lekarzem prowadzącym chorego kontaktowano się telefonicznie.

W dniu 4.11.2019 r. wysłano prośbę o wydanie opinii dotyczącej przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia do 6 ekspertów klinicznych:

- Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – KK w dziedzinie onkologii klinicznej,
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

W jednej przekazanej opinii eksperckiej zadeklarowano konflikt interesów.

W jednej przekazanej opinii eksperckiej nie dostarczono DK1.

3.3. Informacje o pacjencie, którego dotyczy wnioski o RD1L

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy „leczenia pacjenta z rakiem jasnokomórkowym po nefrektomii (operacja w 2017 r.) i radioterapii punktowej. Chory nie spełnia kryteriów do leczenia nivolumabem w ramach programu lekowego »Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)«, ponieważ ze względu na chorobę niedokrwinną serca (niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca, stan po 3 zawałach), nie kwalifikuje się do I linii leczenia inhibitorami receptorowych kinaz tyrozynowych”.

Ponadto uzyskano dodatkowe informacje w drodze kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjenta oraz Konsultantem Wojewódzkim:

„U pacjenta nie stosowano wcześniej żadnej terapii systemowej. Pacjent jest w IV stadium zaawansowania raka, z przerzutami do płuc, wg IMDC oraz MSKCC jest w korzystnej grupie rokowania. Wartość frakcji wyrzutowej LVEF wynosi 15% pomimo interwencji kardiologicznej w Zabrze. Jednak jego stan ogólny sprawności w chwili obecnej wg ECOG wynosi „0”. Pacjent nie posiada chorób towarzyszących będących przeciwwskazaniem do stosowania niwolumabu. Zbyt duże ryzyko przewyższające korzyści (niska LVEF) dyskwalifikuje pacjenta do terapii TKI oraz terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab.

Źródło: zlecenie MZ; korespondencja z lekarzem prowadzącym i Konsultantem Wojewódzkim

4. Analiza problemu decyzyjnego

Na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz.1373, z późn. zm.) z dnia 21.10.2019 r. pismem znak: PLD.46434.5712.2019.AB Minister Zdrowia zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo, nivolumab, *koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (10 ml), fiołka à 10 mg/ml (4 ml)*
we wskazaniu: *rozsziany rak nerki (ICD-10: C64) w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych*, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Technologia lekowa (produkt leczniczy w przedmiotowym wskazaniu), była przedmiotem oceny w Agencji m.in. w następujących wskazaniach: leczenie raka nerki w III linii leczenia (135/2019 – RDTL) oraz w II linii leczenia (186/2016 – AWA).

Wniosek załączony do przedmiotowego zlecenia MZ jest oceniany w Agencji pierwszy raz.

W wyniku analizy materiałów dołączonych do zlecenia stwierdzono różnicę w definicji populacji docelowej występującej w treści zlecenia oraz w opisie stanu klinicznego pacjenta, którego sytuacja kliniczna stanowi podstawę wniosku:

- w treści głównej zlecenie wskazuje ogólnie na zastosowanie produktu leczniczego Opdivo przy przeciwwskazaniu stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI), podczas gdy
- w **dokumentacji pacjenta** wskazano stan kliniczny stanowiący przeciwwskazanie do włączenia terapii, o potencjalnym wpływie depresyjnym na układ sercowo-naczyniowy (zaawansowana choroba niedokrwienności serca, stan po 3 zawałach serca),
- w ramach korespondencji z lekarzem prowadzącym uzyskano deklarację lekarza o stanie klinicznym pacjenta stanowiącym przeciwwskazanie do podania TKI oraz innych preparatów celowanych o wpływie kardiodepresyjnym (np. ipilimumab),
- w przekazanych informacjach o pacjencie wskazano, iż pacjent ma korzystne rokowanie według skali MSKCC.

1. Populacja:

Populacja wnioskowana:

Pacjenci z rozszianym rakiem nerki (ICD-10: C64) z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI) w I linii leczenia.

W toku prac uzyskano następujące informacje dotyczące stanu pacjenta:

Pacjent z rozszianym rakiem nerki (ICD-10: C64) z następującym stanem klinicznym:

- Choroba niedokrwienności serca (stan po 3 zawałach; frakcja wyrzutowa LVEF 15%) jako przyczyna niekwalifikowania się do pacjenta do I linii leczenia TKI;
- Rokowania według International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (dalej: IMDC) oraz Memorial Sloan Kettering Cancer Center (dalej: MSKCC): korzystne;
- Stan ogólny sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (dalej: ECOG): 0 – sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności;
- Brak chorób towarzyszących będących przeciwwskazaniem do stosowania nivolumabu.
- Przerzuty do płuc;
- Informacja uzyskana w drodze rozmowy telefonicznej z lekarzem prowadzącym: *podjęcie się zastosowania terapii skojarzonej (nivolumab i ipilimumab) wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń kardiologicznych.*

Źródło: zlecenie MZ; korespondencja z lekarzem prowadzącym i Konsultantem Wojewódzkim

2. Interwencja:

- zastosowanie leku Opdivo (niwolumab) w monoterapii,
- postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml), fiolka à 10 mg/ml (4 ml),
- postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml), fiolka à 10 mg/ml (4 ml),
- schemat dawkowania: 240 mg co 2 tygodnie,
- ilość: 6 fiolek po 4 ml; 12 fiolek po 10 ml,
- planowany okres terapii: 3 miesiące.

Aktualny status rejestracyjno-refundacyjny w Polsce produktów zawierających substancję czynną niwolumab:

- substancja czynna niwolumab (ChPL Opdivo) jest zarejestrowana w leczeniu raka nerki w dwóch wskazaniach (monoterapia w II linii leczenia oraz terapia skojarzona z ipilimumabem w I linii leczenia);
- aktualnie jest refundowana w ramach programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki w monoterapii w II linii leczenia;
- aktualnie w Agencji oceniany jest wniosek refundacyjny dotyczący wskazania do stosowania niwolumabu i ipilimumabu w terapii skojarzonej w I linii leczenia u pacjentów z rakiem nerki (nr zlecenia w BIP Agencji: 216/2019). Wydanie rekomendacji Prezesa do tego zlecenia planowane jest 6.12.2019 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego niwolumabu w leczeniu raka nerki w Polsce.

Tabela 1 Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny niwolumabu w leczeniu raka nerki (ICD-10: C.64).

Produkt leczniczy	Wskazania rejestracyjne*			Refundacja**
	Linia leczenia	Rodzaj terapii	Dodatkowe informacje	
OPDIVO (nivolumab) fiolka à 10 mg/ml (10 ml), fiolka à 10 mg/ml (4 ml)	II linia	Monoterapia	Leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.	Tak
	I linia	Terapia skojarzona z ipilimumabem	Leczenie raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.	Nie***

* - na podstawie ChPL Obdivo

** - na podstawie programu lekowego B.10.

*** - obecnie wniosek refundacyjny oceniany w Agencji (BIP 216/2019)

3. Komparator:

3.1 Na podstawie analizy programu lekowego „B.10 – Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”

W ramach ww. programu lekowego dostępne jest leczenie następującymi lekami (z wyłączeniem niwolumabu):

a) Pierwsza linia leczenia:

- Sunitynib – TKI (inhibitor receptorowych kinaz tyrozynowych);
- Sorafenib – TKI i inne;
- Pazopanib – TKI;
- Aksytynib – TKI;
- Temsirolimus – mTOR (inhibitor kinazy białkowej treoninowo-serynowej);

b) Druga linia leczenia:

- Ewerolimus – (mTOR);
- Kabozantynib – TKI.

Kluczowe informacje:

- Zgodnie ze zleceniem MZ pacjent miałby otrzymywać leczenie raka nerki w ramach I linii, w związku z powyższym opcje terapeutyczne dostępne w II linii nie będą stanowiły technologii alternatywnej.
- W pierwszej linii leczenia stosowanych jest pięć substancji, z czego cztery to TKI, natomiast z uwagi na fakt, iż u pacjenta występują przeciwwskazania do stosowania TKI, jedyną pozostałą opcją terapeutyczną jest temsirolimus.
- Agencja otrzymała dodatkowo informację od lekarza prowadzącego - pacjent ma korzystne rokowanie według skali MSKCC, natomiast temsirolimus (zgodnie z: wytycznymi praktyki klinicznej, ChPL, opinie ekspertów) wskazany jest do stosowania u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem.

Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano że alternatywną technologią medyczną we wnioskowanym wskazaniu będzie *best supportive care* (dalej: BSC).

3.2 Na podstawie analizy najnowszych wytycznych klinicznych w ramach I linii leczenia (od 2017 r.):

a) NCCN 2020 (The National Comprehensive Cancer Network) pacjenci z korzystnym ryzykiem wg kategorii rokowniczej MSKCC:

- aksytynib + pembrolizumab (2A),
- pazopanib (2A),
- sunitynib lub inne zalecane schematy:
- ipilimumab + niwolumab (2A),
- kabozantynib (kat. 2B),
- aksytynib + awelumab (2A).

b) EAU 2019 (European Association of Urology) - pacjenci z korzystnym ryzykiem wg kategorii rokowniczej IMDC:

- sunitynib i pazopanib (silne zalecenie).

c) ESMO 2019 (European Society for Medical Oncology) - pacjenci z korzystnym rokowaniem:

- sunitynib (IA),
- pazopanib (IA),
- bewacyzumab + IFN (IA),
- tiwozanib (IIA),

opcjonalnie:

- wysokodawkowa interleukina 2 (IIIB),
- bewacizumab + niska dawka interleukiny 2 (IIIB).

d) AHS 2017 (Alberta Health Services) - pacjenci z korzystnym rokowaniem:

- sunitynib – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy),
- temsirolimus – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty u pacjentów słabo rokujących (na podstawie wyników badań III fazy),

- pazopanib – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy) u pacjentów, którzy nie tolerują sunityny.

Wytyczne nie określają siły zaleceń.

e) **SEOM 2017** (Sociedad Española de Oncología Médica) - pacjenci z korzystnym lub umiarkowanym rokowaniem:

- sunitynib (IA),
- pazopanib (IA).

f) **PTOK 2013** – pacjenci z korzystnym rokowaniem i przerzutami ograniczonymi do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:

- immunoterapia cytokinami (interferon α),
- można rozważyć zastosowanie sunityny lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią.

Z uwagi na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu w 2015 r. oraz fakt, iż wytyczne PTOK zostały opublikowane w 2013 r., nie uwzględniono ich w analizie.

Wytyczne nie określają siły zaleceń.

W poniższej tabeli przedstawiono powody wykluczenia pacjenta z alternatywnych metod leczenia wskazanych w wytycznych.

Tabela 2. Zidentyfikowane w ramach analizy wytycznych alternatywne technologie lekowe w leczeniu raka nerki w ramach I linii leczenia.

Wytyczna	Technologia lekowa/schemat leczenia	Powód wykluczenia
NCCN 2020	Aksytynib + pembrolizumab	TKI – przeciwwskazania
NCCN 2020, ESMO 2019, AHS 2017, SEOM 2017	Pazopanib	TKI – przeciwwskazania
NCCN 2020, ESMO 2019, AHS 2017, SEOM 2017	Sunitynib	TKI – przeciwwskazania
NCCN 2020	Ipilimumab + niwolumab	Zdarzenia niepożądane – przeciwwskazania – zgodnie z opinią lekarza prowadzącego
NCCN 2020	Kabozantynib	TKI – przeciwwskazania
NCCN 2020	Aksytynib + awelumab	TKI – przeciwwskazania
EAU 2019	Sunitynib + pazopanib	TKI – przeciwwskazania
ESMO 2019	Bewacyzumab + IFN	INF – pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wygasło z dniem 1.07.2019 r., brak zamiennika
ESMO 2019	Tiwozan b	TKI – przeciwwskazania
ESMO 2019	IL-2	Wskazany dla pacjentów nieobciążonych chorobami kardiologicznymi
ESMO 2019	Bewacyzumab + IL-2	IL-2 – Wskazany dla pacjentów nieobciążonych chorobami kardiologicznymi
AHS 2017	Temsirolimus	Wskazany dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem

Uwaga: Wytyczne PTOK 2013 nie zostały uwzględnione z uwagi na datę opublikowania przed pierwszą rejestracją produktu leczniczego Opdivo.

Kluczowe informacje:

Wytyczne NCCN 2020 dopuszczają zastosowanie w I linii możliwość leczenia z użyciem terapii skojarzonej: niwolumab w połączeniu z ipilimumabem u pacjentów z rakiem nerki i korzystnym rokowaniem. Jednak zgodnie z ChPL, częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych (częstoskurcz, nadciśnienie) jest większa w przypadku terapii skojarzonej niż niwolumabu w monoterapii.

W żadnych z ww. wytycznych klinicznych nie rekomenduje się stosowania nivolumabu w monoterapii w I linii leczenia raka nerki, zaleca się stosować go w terapii skojarzonej (nivolumab i ipilimumab).

Wśród odnalezionych wytycznych nie odnaleziono komparatorów które można zastosować u wnioskowanego pacjenta, z uwagi na występujące przeciwwskazania (niekontrolowana choroba niedokrwienna serca), rokowanie według MSKCC lub brak finansowania technologii lekowej w Polsce.

4. Punkty końcowe:

Proponuje się ocenę technologii medycznych w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych charakterystycznych dla chorób onkologicznych:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- zdarzenia niepożądane (AE).

5. Analiza danych klinicznych:

5.1 Badanie typu Case study (Shinder 2017)

W celu odnalezienia badań pierwotnych i/lub wtórnych dotyczących stosowania nivolumabu w I linii leczenia (monoterapia) u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych, dokonano przeszukiwania niesystematycznego w następujących bazach publikacji medycznych: MEDLINE, Cochrane oraz TripDatabase. Wyszukiwanie prowadzono przy zastosowaniu m.in. następujących słów kluczowych: *nivolumab, nivolumab, ONO-4538, BMS-936558, MDX1106, renal cancer, rcc, kidney cancer*. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone niezależnie przez 2 analityków. Przeszukano również dane bibliograficzne odnalezionych wytycznych oraz innych opracowań wtórnych zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania.

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jedno studium przypadku opisujące zastosowanie nivolumabu w ramach pierwszej linii leczenia u pacjenta z rakiem nerki po nefrektomii. Lekarze zdecydowali się na zastosowanie nivolumabu we wskazaniu pozarejestacyjnym. Rozpoczęto terapię w standardowej dawce 3 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie. Po 3 miesiącach terapii wykazano znaczną poprawę, przy czym wszystkie wcześniej powiększające się zmiany złożone w lewej nerce nie nasilały się, a części torbielowe wydawały się bardziej jednorodne. Kilka zmian wyglądało na mniejsze i nie zaobserwowano żadnych nowych zmian. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pacjent kontynuował leczenie nivolumabem w sposób ciągły lub zmniejszenia dawki. Pacjent bardzo dobrze tolerował nivolumab, chociaż zgłaszał objawy suchości w ustach po siódmym podaniu leku.

Wniosek: pacjent po 3 miesiącach terapii odpowiedział na leczenie. Nie zaobserwowano progresji choroby.

5.2 Randomizowane badanie kliniczne III fazy

Odnaleziono jedno badanie oceniające efektywność i bezpieczeństwo stosowania nivolumabu jako monoterapii w pierwszej linii leczenia raka nerki jest przedmiotem badania klinicznego, które rozpoczęło rekrutację pacjentów w roku 2019. Szczegóły badania opisano w poniższej tabeli (ClinicalTrials.gov).

Tabela 3 Charakterystyka badania NCT03873402 [ClinicalTrials.gov]

Temat badania klinicznego	An Immunotherapy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Kidney Cancer
Rodzaj badania	Komercyjne, randomizowane badanie kliniczne fazy trzeciej
Termin rozpoczęcia	29.04.2019 r.
Planowany termin zakończenia	28.01.2022 r.
Planowana liczba pacjentów	418
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowanym, jasnokomórkowym, zaawansowanym, nieleczonym rakiem nerki.

Temat badania klinicznego	An Immunotherapy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Kidney Cancer
Cel badania	Badanie ma na celu zbadanie efektywności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii z użyciem nivolumabu w porównaniu z nivolumabem stosowanym łącznie z ipilimumabem.
Punkty końcowe	Przeżycie wolne od progresji, Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)
Lokalizacja badania	Polska, Argentyna, Austria, Chile, Czechy, Francja, Grecja, Włochy, Meksyk, Portugalia, Rumunia, Rosja, Hiszpania, USA
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873402 (dostęp: 7.11.2019 r.)	

4.1. Problem zdrowotny

Poniższa treść problemu zdrowotnego została częściowo zaczerpnięta z raportu Agencji nr OT.422.50.2019 pn.: „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64)” z dn. 10.07.2019 r.

Definicja

Klasyfikacja ICD-10: C64 – Rak nerki

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

Źródło: Szczekiel k 2016

Klasyfikacja

Podział RCC w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których się wywodzi, przedstawiono w tabeli:

Tabela 4 Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	Zespół VHL	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych (ang. <i>chromophilic carcinoma</i>)	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2)	Obustronny, wieloogniskowy	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny (ang. <i>chromophobic carcinoma</i>)	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikro-naczynia
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

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

Źródło: PTOK 2013

Ocena Zaawansowania

Tabela 5 Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według systemu TNM

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego

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

Źródło: TNM klasyfikacja nowotworów złośliwych, wyd. 8, 2017

Tabela 6 Stopnie zaawansowania klinicznego TNM* raka nerkowokomórkowego.

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

Źródło: TNM klasyfikacja nowotworów złośliwych, wyd. 8, 2017

Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013

Tabela 7 Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990–2016. Dane KRN

Płeć	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1511	2041	2162	2260	2736	3111	2987	3154	3134
Kobiety	1082	1409	1462	1479	1908	2032	1934	1923	2000
Ogółem	2593	3450	3624	3739	4644	5143	4921	5077	5134

Tabela 8 Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1263	1416	1574	1611	1591	1704	1682
Kobiety	696	840	954	937	934	975	955

Ogółem	1959	2256	2528	2548	2525	2679	2637
---------------	------	------	------	------	------	------	------

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013

Etiologia i patogeneza

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC).

Nowotwory nerki są schorzeniem o zróżnicowanej etiologii. Wśród najważniejszych czynników ryzyka wymienia się: palenie tytoniu (z ryzykiem przypisanym około 20% u mężczyzn i 10% u kobiet), otyłość, dietę wysokobiałkową, nadciśnienie, długotrwałe stosowanie środków przeciwbólowych (analgetyków) lub diuretyków. Osoby z długotrwałymi chorobami nerek poddawane dializie lub po przeszczepieniu nerki cechuje wyższe ryzyko zachorowania. Nowotwory nerki w zasadzie nie są związane z ekspozycją zawodową, jednak podwyższone ryzyko obserwowano u osób narażonych na trójchloroetylen. Nowotwory nerki najczęściej są wykrywane w siódmej-ósmej dekadzie życia, jedna ze względu na wzrastającą dostępność badań obrazowych i poprawę ich jakości zwiększył się odsetek rozpoznań w młodszych grupach wiekowych, a także wykrywania zmian nowotworowych w niższym stopniu zaawansowania oraz o mniejszej średnicy guza, wpływając pośrednio na poprawę przeżycia pacjentów.

Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych oszacowane dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000 – 2007 zostały oszacowane dla Europy (obie płcie) na poziomie 61%, zaś dla Polski na 58%.

Źródło: Chirurgia onkologiczna 1. Redakcja naukowa: A. Jeziorki, P. Rutkowski, W. Wysocki, 2018

W 2016 roku w Polsce nowotwory nerki rozpoznano u 3107 mężczyzn (wiek chorych 20-85+) i 1970 kobiet (wiek chorych 20-85+). Nowotwory te były przyczyną 1681 zgonów mężczyzn i 954 kobiet.

Źródło: KRN

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

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

Tabela 9 Kategorie rokownicze według MSKCC

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

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

Zdaniem eksperta, rokowanie u pacjentów z rozsianym rakiem nerki jest generalnie niepomyślne. Mediana czasu całkowitego przeżycia u pacjentów nie poddanych leczeniu systemowego wg danych historycznych nieznacznie przekracza rok.³

³ Źródło: Motzer RJ1, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma, 2002

Należy jednak podkreślić, czas przeżycia pacjentów jest bardzo zróżnicowany i zależy od szeregu czynników rokowniczych (m.in. dynamiki choroby, stanu sprawności pacjenta, poziomu wybranych parametrów laboratoryjnych).

Postępowanie w raku nerki

Poniższa treść problemu zdrowotnego została zaczerpnięta z raportu Agencji nr OT.422.50.2019 pn.: „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64)” z dn. 10.07.2019 r.

Diagnostyka

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (TK) jamy brzusznej] wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadę - ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz i wyczuwalny palpacyjnie guz - stwierdza się rzadko (6–10%). Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przezskórnej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce. Rośnie znaczenie biopsji gruboigłowej przy kwalifikacji do leczenia systemowego, ablacji lub w rozpoznawaniu nawrotów. W 60-70% rozpoznawanych RCC, zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i naciekanie narządów sąsiednich np. nadnercza, a w 20-25% można zaobserwować przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu lub wątroby. W rozpoznaniu RCC pomocne mogą być również badania krwi. Niedokrwistość występuje u 30-80% chorych, u 5-20% chorych we krwi występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej, bez związku z obecnością przerzutów w wątrobie, natomiast u 5-15% pacjentów, w wyniku produkcji przez komórki nowotworowe substancji pobudzających osteoklasty, można zdiagnozować hiperkalcemie. Rzadko, bo u około 1-5% chorych stwierdza się czerwień, która spowodowana jest stałą nadmierną produkcją erytropoetyny przez komórki rakowe.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

Leczenie

Nefrektomia radykalna

Doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. Operację przeprowadza się z dostępu przezotrzewnowego lub lędźwiowego, w zależności głównie od wielkości guza oraz możliwości szybkiego dotarcia do szypuły naczyniowej nerki. Dostęp przezotrzewnowy wybiera się zwykle, gdy czop nowotworowy dochodzi do żyły głównej dolnej lub prawego przedsionka serca. Wtedy dodatkowo wykonuje się trombektomię (tj. usunięcie czopu nowotworowego ze światła żyły), a w razie konieczności również rekonstrukcję żyły. Nefrektomię laparoskopową z dostępu lędźwiowego wykonuje się w przypadku mniejszych guzów nerki (<10 cm). W każdym przypadku usuwa się regionalne węzły chłonne, w celu określenia stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM. Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znacznie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

Operacja nerkooszczędzająca (ang. nephron sparing surgery – NSS)

Polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmiętej części nerki. Operację taką można rozważyć jedynie u wybranych chorych, u których niewielki guz (do 4 cm) znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, albo jeżeli stwierdza się istotne wskazania do zachowania nerki (np. jedyna nerka, guzy obu nerek, istotne upośledzenie czynności drugiej nerki). Nefrektomia częściowa wykonywana metodą otwartą lub laparoskopowo w raku ograniczonym do narządu wiąże się z rokowaniem porównywalnym z nefrektomią radykalną. U chorych, których stan zdrowia nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, lub w przypadku chorych z krótkim przewidywalnym czasem przeżycia sugerowane są

alternatywne metody leczenia RCC, takie jak przezskórne techniki z kontrolą radiologiczną oraz techniki minimalne inwazyjne np. przezskórna ablacja z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja z wykorzystaniem mikrofal, lasera czy ablacja zogniskowaną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

Embolizacja tętnicy nerkowej

Embolizacja tętnicy nerkowej jest wykonywana w RCC jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny. Jego celem jest zahamowanie krwimoczu, zmniejszenie masy guza oraz ograniczenie krążenia obocznego. W większości przypadków po embolizacji przejściowo występują: ból w okolicy lędźwiowej, nudności, wymioty, wzrost temperatury ciała i ciśnienia tętniczego.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

Paliatywne leczenie operacyjne

Jest brane po uwagę, gdy doszczętne usunięcie guza jest niemożliwe, ale jego znaczny rozmiar lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną powikłań ze strony innych narządów. Paliatywna nefrektomia jest także składową skojarzonego leczenia, niektórych chorych w IV stadium zaawansowania.

Źródło: PTOK 2013

Chemioterapia i radioterapia

Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości chorych. Nie wykazano także wpływu pooperacyjnej radioterapii na ogólne przeżycie i przeżycie wolne od nawrotu choroby u chorych po nefrektomii.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

Immunoterapia

Immunoterapia z zastosowaniem cytokinin przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego w zaawansowanej postaci RCC (mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych poddanych tej formie leczenia była o niespełna 4 miesiące większa w porównaniu z chorymi, u których jej nie zastosowano). Skuteczność immunoterapii jest uwarunkowana wykonaniem nefrektomii, ponieważ wzrost i progresja RCC są uzależnione od immunosupresji systemowej, indukowanej czynnikami wytwarzanymi przez rozwijający się nowotwór. Immunoterapia interferonem α powinna być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc.

Źródło: PTOK 2013

Leczenie celowane

Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie – inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib i kabozantynib; inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej mTOR: Temsirolimus i ewerolimus; przeciwciała monoklonalne anti-VEGF: bewacyzumab – poprawiło rokowanie w zaawansowanej postaci RCC poprzez wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Charakterystyka wnioskowanej technologii na podstawie raportu Agencji nr OT.422.50.2019

Tabela 10 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fio ka 10 ml, kod EAN 5909991220518 • Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Nivolumab
Wnioskowane wskazanie	Rak nerki w ramach I linii leczenia (ICD-10: C64)
Dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie
Droga podania	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące nivolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym</p>

*Skróty: HuMAb-ludzkie przeciwciało monoklonalne, PD-1 -receptor programowanej śmierci, CTLA-4 -inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 -immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 -ligandy receptora programowanej śmierci. Objasnienia: * – dawkowanie zgodne ze zleceniem MZ, tożsame z dawkowaniem podanym dla wskazania: rak nerki (ICD-10: C64)*

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z rakiem jasnokomórkowym po nefrektomii i radioterapii punktowej. Chory nie spełnia kryteriów do leczenia nivolumabem w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, ponieważ ze względu na chorobę niedokrwienną serca (niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca, stan po 3 zawałach), nie kwalifikuje się do I linii leczenia inhibitorami receptorowych kinaz tyrozynowych.

Dodatkowe informacje uzyskane w drodze kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjenta oraz Konsultantem Wojewódzkim:

U pacjenta nie stosowano wcześniej żadnej terapii systemowej. Pacjent jest w IV stadium zaawansowania raka, z przerzutami do płuc, wg IMDC oraz MSKCC jest w korzystnej grupie rokowania. Wartość frakcji wyrzutowej LVEF wynosi 15% pomimo interwencji kardiologicznej w Zabrze. Jednak jego stan ogólny sprawności w chwili obecnej wg ECOG wynosi „0”. Pacjent nie posiada chorób towarzyszących będących przeciwwskazaniem do stosowania nivolumabu. Zbyt duże ryzyko przewyższające korzyści (niska LVEF) dyskwalifikuje pacjenta do terapii TKI oraz terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ; korespondencja z lekarzem prowadzącym i Konsultantem Wojewódzkim

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 11 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak:</u></p> <p>Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dlaniwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</u></p> <p>Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC):</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u></p> <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 u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny:</u></p> <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>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania <p>Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wsze kich jego kolejnych aktualizacjach.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

4.2.3. Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji

Substancja czynna niwolumab była dotychczas dwukrotnie przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniu raku nerki: 1 analiza weryfikacyjna (niwolumab II linii leczenia, w monoterapii – wskazanie rejestracyjne) oraz 1 analiza RDTL (niwolumab III linii leczenia, w monoterapii). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zestawienie ostatnich ocen substancji czynnej niwolumab w Agencji.

Nr BIP	Terapia wnioskowana	Linia leczenia	Populacja docelowa	Opinia Rady Przejrzystości	Opinia Prezesa Agencji
135/2019 - RDTL	Niwolumab (monoterapia)	III	Rak nerki	Pozytywna	Pozytywna
186/2016 - AWA	Niwolumab (monoterapia)	II		Negatywna	Negatywna

Aktualnie w Agencji trwa ocena substancji czynnej niwolumab we wskazaniu: rak nerki. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące zlecenia:

Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: *Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol. 40 ml; Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml; Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml; Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64). Znak pisma zlecającego Ministra Zdrowia: PLR.4600.626.2019.PB.V; data wpływu do AOTMiT: 17.09.2019 r.*

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Bezpieczeństwo

Chorobę niedokrwienną serca (niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca – stan po 3 zawałach serca)", która w ocenie lekarza wnioskującego stanowi przeciwwskazanie do leczenia inhibitorami receptorowych kinaz tyrozynowych, należy uznać za niekontrolowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego.

Zdaniem eksperta, niekontrolowana choroba układu sercowo-naczyniowego jest przyczyną dyskwalifikacji ok. 1-5% pacjentów.

Przebycie przez pacjenta 3 zawałów (mimo, że brak informacji czy były to zawały pełnościenne i czy stosowano leczenie zachowawcze czy zabiegowe, jak dawno miały one miejsce) i obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory serca wskazują na chorobę wielonaczyniową i wysokie ryzyko kolejnych incydentów niedokrwiennych. Można uznać, że jest to pacjent z niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, a tacy pacjenci nie byli kwalifikowani od badań klinicznych oceniających skuteczności i bezpieczeństwo leczenia niwolumabem czy niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem.

Ryzyko/skutki następstw

Należy zauważyć, że miażdżyca jest procesem zapalnym, nie można zatem wykluczyć, że uaktywnienie procesu immunologicznego pod wpływem leczenia niwolumabem czy niewolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem może mieć wpływ na ryzyko zaostrzenia choroby układu krążenia. Biorąc pod uwagę ogólny profil tolerancji i bezpieczeństwa raportowany w badaniach klinicznych, monoterapia niwolumabem wydaje się być bezpieczniejsza niż terapia skojarzona.

Najprawdopodobniej jest to pacjent z niekontrolowaną chorobą sercowo-naczyniową i nie powinien być leczony inhibitorami kinaz tyrozynowych. Stosowanie tych leków niesie ryzyko rozwoju lub pogorszenie nadciśnienia i dalszego obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Dane literaturowe wskazują, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym stosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych obserwowana jest zastoinowa niewydolność serca, która rozwija się u ok. 4% pacjentów (2,7-15,0%) w tym ok 1,5% przybiera ciężką postać. U chorych leczonych sunitynibem obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o ponad 15% wartości wyjściowej obserwuje się u 20% chorych. Czas do wystąpienia pierwszych objawów niewydolności krążenia wynosi od 1-33 tygodni. Zmiany, o których mowa z reguły dobrze reagują na farmakoterapię i mają odwracalny charakter.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zdaniem eksperta, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przedmiotowej technologii we ocenianym wskazaniu u pacjenta jest nieokreślona.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i/lub wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu w I linii leczenia (monoterapia) u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych, dokonano przeszukiwania w następujących bazach publikacji medycznych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5–7.11.2019 r.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem nerki z niewydolnością układu sercowo-naczyniowego, skutkującym przeciwwskazaniem do leczenia inhibitorami receptorowych kinaz tyrozynowych

Interwencja: niwolumab w I linii leczenia (monoterapia)

Komparatory: brak leczenia (nie ograniczono w ramach wyszukiwania)

Uwaga Analityków: Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne, opinię ekspercką oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano brak aktywnego leczenia.

Punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane

Rodzaj badania: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane badania komparatywne (RCT).

W wyniku powyższego wyszukiwania, za pomocą strategii przedstawionych w załączniku, odnaleziono 2 938 abstraktów, które ze względu na ograniczony czas wykonania analizy, zostały następnie przeszukane pod kątem odnalezienia badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w zastosowaniu zgodnym z sytuacją kliniczną wnioskowanego pacjenta. Wyszukiwanie zostało wykonane niezależnie przez 3 analityków. Nie odnaleziono publikacji spełniających założone powyższe kryteria włączenia do przeglądu.

W związku z powyższym, zdecydowano się na przeprowadzenie wyszukiwania niesystematycznego, przy wykorzystaniu następujących słów kluczowych: *nivolumab, opdivo, niwolumab, ONO-4538, BMS-936558, MDX1106, renal cancer, rcc, kidney cancer* w ww. bazach publikacji medycznych z dodatkowym wyszukiwaniem w bazie TripDataBase. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone niezależnie przez 2 analityków. Przeszukano również dane bibliograficzne odnalezionych wytycznych oraz innych opracowań wtórnych zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania. Przeszukano również bazy badań klinicznych: *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* pod kątem aktualnie prowadzonych badań. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5–7.11.2019 r.

Odnaleziono jedną publikację – opis przypadku (Shinder 2017), którą włączono do niniejszej analizy.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Ostatecznie do przeglądu włączono jedną publikację typu *case study* (Shinder 2017) odnalezioną w ramach przeglądu niesystematycznego. Opis został przedstawiony w rozdziale dotyczącym wyników.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia

Z uwagi, iż odnaleziono jedno badanie typu *case study*, odstąpiono od oceny jakości badań włączonych do przeglądu.

6.2.3. Wyniki

W ramach wyszukiwania odnaleziono jedno studium przypadku Shinder 2017 opisujące zastosowanie niwolumabu w ramach I linii leczenia u pacjenta z rakiem nerki po nefrektomii.

U 65-letniego mężczyzny w 2007 r. pierwotnie wystąpiła makrohemia. Stwierdzono również obecność masy umiejscowionej w prawej nerce. W tamtym czasie przeszedł prawą radykalną nefrektomię z usunięciem jasnokomórkowego RCC o wymiarach 9x7 cm, stopień 2. w skali Fuhrmana, guz z marginesami ujemnymi. Następnie w 2011 r. w lewej nerce pacjenta wykształciło się wiele mas nerkowych. Zmiany w nerce lewej nadal rosły, więc podjęto decyzję o kontynuacji częściowej nefrektomii po lewej stronie w 2012 r. Podczas tej operacji usunięto dwa guzy, które okazały się jasnokomórkowym RCC, stopień 2. w skali Fuhrmana, z których największy miał 1,5 cm. W tamtym momencie nie znaleziono dowodów na obecność aktywnej, resztkowej choroby, z wyjątkiem licznych mas o wymiarach <3 cm w nerce w obrazie tomografii komputerowej. Wkrótce potem zgłosił się na pogotowie z postępującymi zawrotami głowy oraz epizodem omdlenia. Rezonans magnetyczny głowy wykazał masę w lewym płacie ciemieniowym, związanym z chorobą przerzutową. U pacjenta przeprowadzono kraniotomię, a badanie patologiczne masy potwierdziło przerzutowe RCC. Chory przeszedł leczenie adjuwantowe za pomocą promieniowania z wykorzystaniem noża gamma leczony z pełną rozdzielczością podczas obrazowania kontrolnego. Przeprowadzono analizę genetyczną, w której pacjent otrzymał wynik ujemny pod względem zespołu von Hippel-Lindau. Pełna diagnostyka w kierunku przerzutów nie ujawniła żadnej aktywnej choroby w innych narządach. Następnie pacjenta poddano seryjnemu obrazowaniu z oczekiwaniem, że ostatecznie będzie wymagał systemowej terapii dla choroby z przerzutami.

Choroba pacjenta była stabilna do listopada 2014 r. W tamtym czasie największa zmiana patologiczna w nerce miała wymiary 2,4 cm na obrazowaniu przekrojowym. Do lipca 2015 r. stwierdzono obecność wielu powiększających się guzów złożonych, z których największy miał wymiary 3,7 cm. W listopadzie 2015 r. guz wzrósł do 3,9 cm. Biorąc pod uwagę kinetykę wzrostu obecnych guzów oraz brak choroby w odległych narządach, zachęcano pacjenta do podjęcia dalszego leczenia. Chory rozważał nefrektomię, ale był przeciw agresywnemu podejściu chirurgicznemu z powodu wynikającej z tego potrzeby dializy i dramatycznych zmian, które, jak wierzył, będą rzutować na jakość jego życia. Ponadto został uznany za nieodpowiedniego kandydata do przeszczepienia nerki ze względu na swój wiek i kryterium 5-letniego okresu wolnego od raka przed kwalifikacją do przeszczepu. Ostatecznie zaproponowano zabieg enukleacji jego wielogniskowych guzów nerek. Jednakże, poziom kreatyniny u pacjenta wynosił 1,7 mg/dl, przy szacowanej szybkości filtracji kłębuszkowej 41 ml/min/1,73 m². Ponadto pacjent był zaniepokojony, że nawet operacja oszczędzająca nefron zagrażałaby jego czynności nerek, biorąc pod uwagę, że doznał znacznego ostrego uszkodzenia nerek po swojej poprzedniej częściowej nefrektomii.

Następnie lekarze zdecydowali się na zastosowanie niwolumabu we wskazaniu pozarejestrycyjnym. W listopadzie 2015 r. rozpoczęto terapię w standardowej dawce 3 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie. Powtórzenie skanów po około 3 miesiącach terapii wykazało znaczną poprawę, przy czym wszystkie wcześniej powiększające się zmiany złożone w lewej nerce już nie nasilały się, a części torbielowe wydawały się bardziej jednorodne. Kilka zmian wyglądało na mniejsze i nie zaobserwowano żadnych nowych zmian.

Pacjent bardzo dobrze tolerował niwolumab, chociaż zgłaszał objawy suchości w ustach po siódmym podaniu leku (ang. seventh treatment). Wyniki testów na obecność przeciwciał w celu diagnostyki w kierunku choroby Sjögrena były negatywne. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pacjent kontynuował leczenie niwolumabem w sposób ciągły lub zmniejszenia dawki.

Wnioski autorów: autorzy przedstawili przypadek pacjenta z wielogniskowym RCC ograniczonym do narządu, któremu podano niwolumab zamiast interwencji chirurgicznej. Ponieważ takie zabiegi immunoterapeutyczne stają się coraz bardziej powszechne, potrzebne są dalsze badania prospektywne w celu wyjaśnienia pełnego spektrum klinicznej użyteczności tej nowej terapii w RCC.

Odnaleziono jedno aktualnie trwające badanie (badanie III fazy), którego charakterystykę przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Badanie efektywności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu jako monoterapii w pierwszej linii leczenia raka nerki jest przedmiotem badania klinicznego, które rozpoczęło rekrutację pacjentów w roku 2019.

Badanie kliniczne: An Immunotherapy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Kidney Cancer	
Rodzaj badania	Komercyjne, randomizowane badanie kliniczne fazy trzeciej
Termin rozpoczęcia	29.04.2019 r.
Planowany termin zakończenia	28.01.2022 r.
Planowana liczba pacjentów	418
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowanym, jasnokomórkowym, zaawansowanym, nieleczonym rakiem nerki.
Cel badania	Badanie ma na celu zbadanie efektywności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii z użyciem nivolumabu w porównaniu z nivolumabem stosowanym łącznie z ipilimumabem.
Punkty końcowe	Przeżycie wolne od progresji, Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)
Lokalizacja badania	Polska, Argentyna, Austria, Chile, Czechy, Francja, Grecja, Włochy, Meksyk, Portugalia, Rumunia, Rosja, Hiszpania, USA

6.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

6.3.1. Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo

A. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Tabela 14 Działania niepożądane nivolumabu w monoterapii na podstawie ChPL Opdivo

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych (często)
	zapalenie płuca, zapalenie oskrzeli (niezbyt często)
	aseptyczne zapalenie opon mózgowych (częstość nieznana)
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba KikuchiFujimoto) (rzadko)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia (bardzo często)
	eozynofilia (niezbyt często)
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z wlewem dożylnymc, nadwrażliwość (często)
	reakcja anafilaktyczna (rzadko)
	odrzućenie przeszczepionego narządu łitego, sarkoidoza (częstość nieznana)
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy (często)
	niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca (niezbyt często)
	kwasicca ketonowa (rzadko)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niedoczynność przytarczyc (częstość nieznana)
	zmniejszenie apetytu (często)
	odwodnienie, kwasica metaboliczna (niezbyt często)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zespół rozpadu guza (częstość nieznana)
	zapalenie wątroby (niezbyt często)
	zastój żółci (rzadko)
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy (często)
	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego) (niezbyt często)
	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu (rzadko)
Zaburzenia oka	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka (niezbyt często)
	zespół Vogta-Koyanagi-Harad (częstość nieznana)

Zaburzenia serca	częstoskurcz, zaburzenia osierdzia (niezbyt często)
	arytmia (w tym arytmia komorowa), migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego (rzadko)
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie (często)
	zapalenie naczyń (niezbyt często)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie płuc, duszność, kaszel (często)
	wysięk opłucnowy (niezbyt często)
	nacieki w płucach (rzadko)
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności (bardzo często)
	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach (często)
	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka (niezbyt często)
	wrzód dwunastnicy (rzadko)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd (bardzo często)
	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie (często)
	rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka (niezbyt często)
	toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona (rzadko)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo – szkieletowe, ból stawów (często)
	polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów (niezbyt często)
	zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe), rabdomioliza (rzadko)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenia nerek) (niezbyt często)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia (bardzo często)
	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (często)
	ból, ból w klatce piersiowej (niezbyt często)
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AspAt, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia (bardzo często)
	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała (często)
	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała (często)

Czcionką pogrubioną zaznaczono zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., zapalenia przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4., Zespołu Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis -TEN);
- innych działań niepożądanych stopnia 4., nawracających stopnia 3. lub stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

B. Ostrzeżenia i środki ostrożności specyficzne dla choroby (rak nerkowokomórkowy) na podstawie CHPL Opdivo

Pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

6.3.2. Wyniki z wyszukiwarki VigiAccess

Przeszukano wyszukiwarkę VigiAccess i odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Opdivo (nivolumab) z podziałem na typy. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Tabela 15 Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO.

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11315
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6730
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6414
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5943
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4881
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4100
Zakażenia i zarażenia	3683
Zaburzenia układu nerwowego	3539
Badania	3471
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	3344
Zaburzenia endokrynologiczne	3169
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2868
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2240
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1853
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1621
Zaburzenia serca	1590

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia naczyń	1189
Zaburzenia psychiczne	932
Choroby oczu	891
Zaburzenia układu immunologicznego	574
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	563
Zaburzenia ucha i błędnika	204
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	138
Funkcjonowanie społeczne	55
Kwestie związane z produktem	38
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	30
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	26

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 13.11.2019 r.

6.3.3. Ostrzeżenia i komunikaty

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne do raportu OT.422.502.2019 dotyczące ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opdivo od dnia 03.11.2019 r. do dnia 13.11.2019 r.

EMA

16 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki).

W dniu 27 lipca 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie zaawansowanego lub nawracającego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego u dorosłych.

28 czerwca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Opdivo. Komitet przyjął następujące nowe wskazanie: Leczenie adjuwantowe czerniaka – Opdivo jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.

W dniu 15 września 2017 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka wątrobowokomórkowego po wcześniejszej terapii sorafenibem u dorosłych.

URPLWMIPIB

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku Opdivo na stronach URPL (03.07.2019 r.).

FDA

16 kwietnia 2018 r. na stronie FDA wydano pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu, w leczeniu średniego lub słabego ryzyka, wcześniej nieleczzonego raka nerkowokomórkowego.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy raka nerki w ramach I linii leczenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego OPDIVO, produkt ten w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. W ChPL nie ma informacji dotyczących schematu i liczby wcześniejszych terapii, którym może być poddany pacjent przed zastosowaniem niwolumabu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania niwolumabu została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Działania niepożądane leku Opdivo uznano za możliwe do opanowania. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.⁴

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „leczenie niwolumabem jest dość dobrze tolerowane, a więc stosunek korzyści do ryzyka jest zadowalający”.⁵

Tabela 16 Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Opdivo u pacjentów z rozsiałym rakiem nerki.

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
Korzyści ze stosowania leku Opdivo u pacjentów z zaawansowanym, wcześniej leczonym, jasnokomórkowym rakiem nerki wykazano w badaniu klinicznym z udziałem 1068 pacjentów. Opdivo stosowano w monoterapii i porównano z everolimusem. Pacjenci, którym podawano lek Opdivo, przeżywali średnio 25 miesięcy, w porównaniu z 19,5 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących everolimus.	Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem Opdivo jest odczuwanie zmęczenia, które występuje u 33% pacjentów. Inne działania niepożądane to: wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, hiperkalcemia, ucisk rdzenia kręgowego i ostre uszkodzenie nerek. U 5,4 % chorych występuje dalsza progresja choroby.	Europejska Agencja Leków uznała, że relacja korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w badanym wskazaniu jest korzystna . Badanie kliniczne wykazało, że stosowanie Opdivo wydłuża czas przeżycia w porównaniu do everolimusu, profil bezpieczeństwa stosowania Opdivo jest akceptowalny. Dane uzyskane odnośnie bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w przypadku raka nerki są zbieżne z wynikami uzyskanymi przy stosowaniu niwolumabu w monoterapii w przypadku czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuc.

Źródło: EMA Opdivo Assessment Report EMA/216066/2016

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0008-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
dn. 8.11.2019

⁵ Informację tę zaczerpnięto z raportu Agencji nr: OT.422.502.2019.

8. Konkurencyjność cenowa

Na podstawie przeprowadzonych analiz i opinii, nie zidentyfikowano terapii alternatywnych w stosunku do niwolumabu w I linii leczenia dla wnioskowanego pacjenta. Poniżej przedstawiono poglądowo ceny produktów leczniczych zawierających substancję czynną niwolumab, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 01.11.2019 r.

Tabela 17 Dane z Obwieszczenia MZ dla niwolumabu.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Hurtowa cena brutto	Wysokość limitu finansowania
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 10 ml	6388,86	6708,30	6708,30
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio ka po 4 ml	2555,54	2683,32	2683,32

Poniżej przedstawiono przybliżony miesięczny koszt terapii niwolumabem dla jednego pacjenta, biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie zgodne z ChPL. Do obliczeń wykorzystano dane z aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 01 listopada 2019 oraz dane DGL NFZ za okres I-III 2019 r.

Tabela 18 Przybliżony miesięczny koszt terapii niwolumabem, [zł]

Źródło danych	niwolumab
na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	████████
na podstawie komunikatu NFZ (brutto)	████████

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie wskazali lub nie posiadali danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej, w związku z tym, poniższe wyliczenia przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty terapii niwolumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 3 miesięcznej terapii wynosi łącznie ██████████ PLN brutto.

W drugim wariantcie zastosowano cenę niwolumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 1.11.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 3 miesięcznego leczenia wyniósł 96 599,52 PLN brutto. W trzecim wariantcie koszt 3 miesięcy leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r., przy której wyniósł on 57 957,45 PLN.

Tabela 19 Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Czas leczenia	Koszt niwolumabu [PLN]		
	na podstawie danych zezlecenia MZ (brutto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	na podstawie komunikatu NFZ (brutto)*
Na 1 pacjenta za 3 miesiące leczenia	██████████	96 599,52	57 957,45
Na 1 pacjenta za roczne leczenie	██████████	386 398,10	231 829,80

* - komunikat DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.

Zgodnie ze zleceniem MZ, lek Opdivo będzie stosowany co 14 dni w dawce 240 mg (tj. 2 fiołki á 10 ml i 1 fiołka á 4 ml). 3-miesięczna terapia obejmuje podanie 12 fiołek á 10 ml i 6 fiołek á 4 ml). Zgodnie z informacjami ze zlecenia koszty brutto łącznie dają kwotę w wysokości ██████████

Koszty terapii oszacowane na podstawie komunikatów DGL NFZ są zbieżne z kosztami podanymi w zleceniu MZ.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

10.1. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.10.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej⁶

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p>NCCN, 2020 USA</p>	<p>W przypadku kiedy rak nerkowokomórkowy jest w IV stadium zaawansowania, pacjentom, u których nastąpił nawrót choroby lub nowotwór jest nieoperacyjny zaleca się stosowanie następujących leków:</p> <p>W pierwszej linii leczenia:</p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="411 1272 877 1657"> <p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - aksytynib + pembrolizumab - pazopanib - sunitynib ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab - kabozanityb (kat. 2B) - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - aktywny nadzór - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 </td> <td data-bbox="906 1272 1372 1657"> <p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - kabozatynib - aksytynib + pembrolizumab (kat. 1) - ipilimumab + niwolumab (kat. 1) ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - pazopanib - sunitynib - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - temsyrolimus - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 </td> </tr> </table> <p><i>Uwagi:</i> NCCN nadaje kategorie doniesieniom naukowym: kategoria 1 - oparta na badaniach o wysokiej wiarygodności - NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2A – oparta na badaniach o niższej wiarygodności – NCCN uznaje, że interwencja jest właściwa, kategoria 2B – oparta na badaniach o niższej wiarygodności – NCCN uznaje, że interwencja jest w stosunkowo właściwe kategoria 3 – oparte na badaniach o jakiegokolwiek wiarygodności – NCCN nie uznaje interwencji za właściwą Rekomendacje są wydawane na podstawie dowodów o kategorii co najmniej 2A.</p>	<p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - aksytynib + pembrolizumab - pazopanib - sunitynib ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab - kabozanityb (kat. 2B) - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - aktywny nadzór - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 	<p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - kabozatynib - aksytynib + pembrolizumab (kat. 1) - ipilimumab + niwolumab (kat. 1) ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - pazopanib - sunitynib - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - temsyrolimus - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2
<p>Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - aksytynib + pembrolizumab - pazopanib - sunitynib ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab - kabozanityb (kat. 2B) - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - aktywny nadzór - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 	<p>Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej MSKCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - kabozatynib - aksytynib + pembrolizumab (kat. 1) - ipilimumab + niwolumab (kat. 1) ▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> - pazopanib - sunitynib - aksytynib + awelumab ▪ Przy spełnieniu określonych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - temsyrolimus - aksytynib (kat. 2B) - wysokodawkowa interleukina - 2 		

⁶ Informacje zaczerpnięte z raportu Agencji nr OT.4331.44.2019

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU, 2019 Europa</p>	<p>Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne nie rekomenduje zastosowania chemioterapii jako I linii leczenia w przypadku raka nerkowokomórkowego z przerzutami.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z <u>korzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej IMDC: <ul style="list-style-type: none"> - sunitynib i pazopanib są rekomendowane w leczeniu chorych na zaawansowany/ dających przerzuty RCC (silne zalecenie) ▪ Pacjenci z <u>umiarkowanym i niekorzystnym ryzykiem</u> wg kategorii rokowniczej IMDC: <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab + niwolumab (silne zalecenie) - kabozatynib (słabe zalecenie) - sunitynib (słabe zalecenie) - pazopan b (słabe zalecenie) <p>W przypadku pacjentów słabo rokujących nie zaleca się stosowanie temsirolimusu (słabe zalecenie)</p>
<p>ESMO, 2019 Europa</p>	<p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z korzystnym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunitynib (IA) ▪ pazopanib (IA) ▪ bewacyzumab + IFN (IA) ▪ tiwozanib (IIA) <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wysokodawkowa interleukina 2 (IIIB) ▪ bewacizumab + niska dawka interleukiny 2 (IIIB) <p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z umiarkowanym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + impilimumab (IA) <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozatynib (IIA) ▪ sunitynib (IB) ▪ pazopanib (IB) ▪ bewacyzumab + IFN (IIC) ▪ tiwozanib (IIB) <p><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów ze słabym rokowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + impilimumab (IA) <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kabozatynib (IIB) ▪ sunitynib (IIC) ▪ pazopanib (IC) ▪ temsirolimus (IC) <p><u>Sila dowodów:</u></p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Stożek rekomendacji</u></p> <p><i>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>D –umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</i></p> <p><i>E–silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</i></p>
<p>AHS, 2017 Kanada</p>	<p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T1-3,N0.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Aktywny nadzór</u> obejmujący: biopsje powtarzaną co 6 miesięcy, w celu kontroli stanu guza. ▪ <u>Interwencja chirurgiczna:</u> częściowa nefrektomia. Jeśli nie można wykonać nefrektomii częściowej, należy wykonać nefrektomie laparoskopowo, lub rozważyć otwartą operację nefrektomii. ▪ <u>Terapie mało inwazyjne:</u> dla leczenia głównie guzów RCC w stadium zaawansowania T1a rekomenduje się ablację za pomocą fal radiowych (RFA) lub krioablację. <p>Wskazania do leczenia pacjentów z zdiagnozowanym RCC w stadium zaawansowania T4, N1-2, M</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sunitynib – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy). ▪ Temsirolimus –w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty u pacjentów słabo rokujących (na podstawie wyników badań III fazy). ▪ Pazopanib – w leczeniu nowotworu RCC dającego przerzuty (na podstawie danych z badania klinicznego III fazy) u pacjentów, którzy nie tolerują sunitynib.
<p>PTOK, 2013 Polska</p>	<p>I linia leczenia:</p> <p>Korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunoterapia cytokinami (interferon α); <p>Rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ można rozważyć zastosowanie sunitynibu lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią; <p>Rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ temsirolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania.
<p>SEOM, 2017 (Hiszpania)</p>	<p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z korzystnym lub umiarkowanym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunitynib (IA) ▪ pazopanib (IA) <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów ze słabym rokowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ temsirolimus (IA) ▪ sunitynib (IIIB) ▪ pazopanib (IIIB)

Podsumowanie

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 w przypadku pacjentów z rakiem nerki i korzystnym rokowaniem wg kategorii rokowniczej MSKCC rekomendują w I linii leczenia monoterapię pazopanibem lub sunitynibem albo terapię skojarzoną z zastosowaniem aksytynibu i pambrolizumabu. Wytyczne EAU 2019 i SEOM 2017 również wskazują na zastosowanie u ww. pacjentów w I linii leczenia sunitynibu lub pazopanibu (silne zalecenie), co zostało potwierdzone w wytycznych ESMO 2019, które dodatkowo silnie zalecają terapię skojarzoną: bewacyzumab + IFN.

W żadnym z ww. wytycznych klinicznych nie rekomenduje się stosowania niwolumabu z monoterapii w I linii leczenia raka nerki, zaleca się go stosować w terapii skojarzonej (niwolumab i ipilimumab).

10.2. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 w przypadku pacjentów z rakiem nerki i korzystnym rokowaniem wg kategorii rokowniczej MSKCC rekomendują w I linii leczenia monoterapię pazopanibem lub sunitynibem albo terapię skojarzoną z zastosowaniem aksytynibu i pembrolizumabu. Wytyczne EAU 2019 i SEOM 2017 również wskazują na zastosowanie u ww. pacjentów w I linii leczenia sunitynibu lub pazopanibu (silne zalecenie), co zostało potwierdzone w wytycznych ESMO 2019, które dodatkowo silnie zalecają terapię skojarzoną: bewacyzumab + IFN.

Opierając się na informacji podanej w zleceniu MZ, pacjent nie kwalifikuje się do I linii leczenia inhibitorami receptorowych kinaz tyrozynowych ze względu na chorobę niedokrwienną serca (niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca, stan po 3 zawałach serca).

Celem określenia technologii alternatywnej wobec ocenianej, przeanalizowano kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia inhibitorami receptorowych kinaz tyrozynowych tj.: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsylolimus, kabozantynib oraz niwolumab, które są określone w Załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia B.10. – leczenie raka nerki (ICD-10: C64). Jednym z kryteriów wyłączenia z programu są problemy kardiologiczne, udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia, czy niekorzystne rokowanie wg skali MSKCC.

W najnowszych rekomendacjach, tj. ESMO 2019, NCCN 2020 oraz EAU 2019, w I linii leczenia raka nerki rekomendowany jest kabozantynib, ale zalecenie to dotyczy szczególnie populacji z umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniem. Jednak należy zaznaczyć, że kabozantynib należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, co produkty lecznicze zalecane w I linii leczenia (inhibitory kinaz białkowych). Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne, nie został uwzględniony jako komparator wobec ocenianego niwolumabu.

Wytyczne NCCN 2020 zalecają zastosowanie w I linii możliwość leczenia z użyciem terapii skojarzonej: niwolumab w połączeniu z ipilimumabem u pacjentów z rakiem nerki i korzystnym rokowaniem. Jednak zgodnie z ChPL, częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych (częstoskurcz, nadciśnienie) jest większa w przypadku terapii skojarzonej niż niwolumabu w monoterapii.

W kwestii technologii opcjonalnych uzyskano odpowiedź od lekarza prowadzącego brzmiącą: "nie można zastosować u pacjenta żadnych alternatywnych metod leczenia w odniesieniu do zaproponowanego leczenia niwolumabem".

Konsultant Wojewódzki określił, iż „jeśli przyjmiemy jak we wniosku, że sunitynib i pazopanib nie są dla chorego bezpieczne, to nie ma alternatywy”.

11. Piśmiennictwo

Publikacje	
RPT OT.4320.14.2018	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 14.08.2018
AWA OT.4351.30.2016	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.30.2016 ws. wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Data ukończenia: 10 listopada 2016
Barata 2018	Barata PC et al.: The efficacy of VEGFR TKI therapy after progression on immune combination therapy in metastatic renal cell carcinoma, British Journal of Cancer https://doi.org/10.1038/s41416-018-0104-z
Choueiri 2015	Choueiri TK et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced RenalCell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23
Choueiri 2016	Choueiri TK et al. Cabozantin b versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-27
ChPL Opdivo	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo pobrano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf dn. 05.11.2019
EMA/H/C/003985/II/0008	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0008-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf dn. 8.11.2019
ESMO 2019	Escudier B et al.: Renal 41el carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology.(ESMO) Annals of Oncology 30 706–720, 2019
FDA	https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-nivolumab-accelerated-approval-third-line-treatment-metastatic-small-cell-lung-cancer
Giorgi 2018	De Giorgi U., Carteni G., Giannarelli D. et all, Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal 41el carcinoma: real-world results from an expanded access programme, BJU Int. 2018 Jun 29. Doi: 10.1111/bju.14461
Jeziorki 2018	Chirurgia onkologiczna 1. Redakcja naukowa: A. Jeziorki, P. Rutkowski, W. Wysocki, 2018
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer, Version 1.2020 – June 7, 2019
Program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)”	Załącznik B.10 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51), Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)
PTOK 2013	Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostycznego-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2013 r.
PTU, maj 2019	Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Raport opracowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundację Ekspertki dla Zdrowia. Warszawa, 14 maja 2019
REK_71_2016	Rekomendacja nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”
RPT OT.4320.14.2018	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 14.08.2018 r.
RPT OT.422.50.2019	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64)” z dn. 10.07.2019 r.
RPT OT.4331.44.2019	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cabometyx (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) z dn. 9.10.2019 r.
SEOM 2017	Gallardo E et al.: SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017), Clin Transl Oncol (2018) 20:47–56
Shinder 2017	Brian Shinder, Nicholas J. Farber, Tina Mayer. Treatment of Multifocal Renal Cell Carcinoma in a Solitary Kidney With Nivolumab 2017
SRP_119_2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”

SRP_120_2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.
Vitale 2018	Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. PLoS ONE 2018; 13(7): e0199642. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199642

12. Załączniki

Tabela 1. Zastosowana strategia wyszukiwania, Medline via Pubmed. Data 5.11.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#13	Search (((„Nivolumab”[Mesh]) OR (((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract]))) AND (((„Kidney Neoplasms”[Mesh]) OR (((„Neoplasm\$, Kidney”[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$”[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney”[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancers”[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney”[Title/Abstract]))) OR ((„Carcinoma, Renal Cell”[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor”[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$”[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$”[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of”[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary”[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract]))) Filters: published in the last 5 years	533
#12	Search (((„Nivolumab”[Mesh]) OR (((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract]))) AND (((„Kidney Neoplasms”[Mesh]) OR (((„Neoplasm\$, Kidney”[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$”[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney”[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancers”[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney”[Title/Abstract]))) OR ((„Carcinoma, Renal Cell”[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor”[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$”[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$”[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of”[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary”[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract])))	551
#11	Search („Nivolumab”[Mesh]) OR (((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract]))	4078
#10	Search ((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract]))	3686
#9	Search „Nivolumab”[Mesh]	1849
#8	Search (((„Kidney Neoplasms”[Mesh]) OR (((„Neoplasm\$, Kidney”[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$”[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney”[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancers”[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney”[Title/Abstract]))) OR ((„Carcinoma, Renal Cell”[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Grawitz	84661

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
	Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))))	
#7	Search („Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))))	45092
#6	Search ((„Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))	38421
#5	Search „Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	31882
#4	Search ((„Neoplasm\$, Kidney"[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$"[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney"[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancers"[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney"[Title/Abstract]))	11056
#2	Search „Kidney Neoplasms"[Mesh]	72471

Tabela 2. Zastosowana strategia wyszukiwania, Embase via OVID. Data 5.11.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	exp kidney tumor/	123646
#2	kidney neoplasm\$.ab,kw,ti.	2219
#3	exp renal cell carcinoma/	9184
#4	exp kidney carcinoma/	68255
#5	3 or 4	68255
#6	1 or 2 or 5	123864
#7	exp nivolumab/	13943
#8	nivolumab.ab,kw,ti	8666
#9	7 or 8	14543
#10	6 and 9	2254
#11	limit 10 to last 10 years	2254
#12	limit 11 to last 5 years	2131

Tabela 3. Zastosowana strategia wyszukiwania, Cochrane. Data 5.11.2019 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1070
#2	(Kidney\$Neoplasm OR Neoplasm\$Kidney OR Renal Neoplasm\$ OR Neoplasm\$Renal OR Renal Cancer OR Cancer of the Kidney OR Cancer\$Kidney OR Kidney Cancer\$ OR Cancer\$, Renal OR Cancer of Kidney):ti,ab,kw	8554
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	831
#4	(Adenocarcinoma Of Kidney\$ OR Adenocarcinoma\$, Renal OR Adenocarcinoma\$, Renal Cell OR Cancer\$, Renal Cell OR Carcinoma\$, Collecting Duct OR Carcinoma\$, Collecting Duct (Kidney) OR Carcinoma\$, Hypernephroid OR Carcinoma\$, Nephroid OR Carcinomas, Nephroid OR Carcinomas, Renal Cell OR Chromophil Renal Cell Carcinoma OR Chromophobe Renal Cell Carcinoma OR Clear Cell Renal Carcinoma OR Clear Cell Renal Cell Carcinoma OR Collecting Duct Carcinoma\$ OR Collecting Duct Carcinoma\$ (Kidney) OR Collecting Duct Carcinoma of the Kidney OR Grawitz Tumor OR Hypernephroid Carcinoma\$ OR Hypernephroma\$ OR Kidney\$, Adenocarcinoma Of OR Nephroid Carcinoma\$ OR Papillary Renal Cell Carcinoma OR Renal Adenocarcinoma\$ OR Renal Cell Adenocarcinoma\$ OR Renal Cell Cancer\$ OR Renal Cell Carcinoma OR Renal Cell Carcinoma, Papillary OR Renal Cell Carcinomas OR Renal Collecting Duct Carcinoma OR Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma):ti,ab,kw	4757
#5	#3 or #4	4757
#6	#1 or #2	9056
#7	#5 or #6	9837
#8	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	317
#9	(MDX 1106 OR MDX1106 OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538 OR BMS 936558 OR BMS-936558 OR BMS936558 OR Opdivo):ti,ab,kw	154
#10	(nivolumab):ti,ab,kw	1408
#11	#8 or #9 or #10	1418
#12	#7 and #11 with Cochrane Library publication date Between Nov 2009 and Nov 2019	274