



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy
(ipilimumab)
we wskazaniu:
sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10:
C64)**

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

Nr: OT.422.37.2020
OT.422.44.2020

Data ukończenia: 07 maja 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CT	tomografia komputerowa
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
IPI	ipilimumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LN	węzeł limfatyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	niwolumab
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cel carcinoma)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 111)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 111)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	16
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
8. Piśmiennictwo	23
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.04.2020 r., znak PLD.4530.800.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 14.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Opdivo (nivolumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml, we wskazaniu: **sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64)**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy leczenia skojarzonego z ipilimumabem. Przerzuty do płuc i opłucnej. Rozsiew.
- Dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało: bilobektomię dolną prawą; retractorctomię prawostronną; wycięcie guza opłucnej po stronie prawej; chemioterapię pemetreksedem/cisplatyną; radioterapię – stabilizacja zmian; nefrektomię lewostronną.
- Pacjent nie ma możliwości leczenia systemowego temsyrolimusem w ramach Programu Lekowego z uwagi na pośrednie rokowanie (1 pkt wg MSKCC).

Dodatkowo, w dniu 24.04.2020 r. pismem znak: OT.422.37.2020.MG.2 wystąpiono do MZ z prośbą o udzielenie informacji czy do Agencji zostanie przekazane zlecenie dotyczące oceny ipilimumabu czy też przedmiotowe zlecenie dotyczy wyłącznie nivolumabu.

W odpowiedzi na powyższe pismo w dniu 28.04.2020 r. pismem znak: PLD.4530.800.2020.3.SG MZ poinformowało, że zlecenie oceny produktu leczniczego zawierającego ipilimumab zostało przekazane do Agencji pismem z dnia 24.04.2020 r., znak: PLD.4530.736.2020.AK.

Pismem z dnia 24.04.2020 r., znak PLD.4530.736.2020.AK (data wpływu do Agencji 24.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Yervoy (ipilimumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 5 mg/ml,

we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy leczenia skojarzonego z niwolumabem. Przerzuty do płuc i opłucnej. Rozsiew.
- Dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało: bilobektomię dolną prawą; retractorctomię prawostronną; wycięcie guza opłucnej po stronie prawej; chemioterapię pemetreksedem/cisplatyną; radioterapię – stabilizacja zmian; nefrektomię lewostronną.
- Pacjent nie ma możliwości leczenia systemowego temsyrolimusem w ramach Programu Lekowego z uwagi na pośrednie rokowanie (1 pkt wg MSKCC).

W świetle powyższego postanowiono o przygotowaniu jednego opracowania dotyczącego leczenia skojarzonego leku Opdivo (niwolumab) z lekiem Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Produkty lecznicze Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) nie były dotychczas oceniane w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Jednocześnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r. dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11) produkt leczniczy:

- Opdivo aktualnie jest refundowany w 5 programach lekowych, w tym od stycznia 2020 r. w programie lekowym B.10 dotyczącym leczenia raka nerki (ICD-10: C64). Kryteria kwalifikacji do ww. programu lekowego do leczenia niwolumabem obejmują:
 - histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;
 - nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;
 - udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną;
 - uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej);
 - zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1;
 - nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
 - stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
 - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
 - nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego,
 - niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (steroidy wziewne są dozwolone);
 - wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
 - negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;
 - nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;
 - nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem;
 - nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu, jak np. przewlekłe biegunki, ostre zapalenie uchyłków, przewlekłe zapalenie uchyłków w wywiadzie;
 - nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;
 - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
 - wyniki badań czynności wątroby:
 - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
 - aktywność aminotransferaz: alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy, nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy,
 - wartość klirensu kreatyniny ≥ 30 ml/min,
 - wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi ≥ 105 /mm³,
 - liczba leukocytów ≥ 2000 /mm³,
 - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1500 /mm³,
 - stężenie hemoglobiny $\geq 9,5$ g/dl;
 - nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;
 - nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii niwolumabem;
 - wiek powyżej 18 roku życia.
- Yervoy aktualnie refundowany jest w jednym programie lekowym B.59 dotyczącym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).

Kryteria muszą być spełnione łącznie.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy sarkomatoidalny (mięsakopodobny) stanowi 1% z wszystkich typów raka nerkowokomórkowego. Jest to agresywny, niskoróżnicowany i anaplastyczny nowotwór. Często dotyka młodych ludzi, średnia wieku zachorowania wynosi około 22 lat. Makroskopowo jest to duży, słabo odgraniczony guz, zwykle z ogniskami krwotocznymi i martwicy, któremu towarzyszy obecność przerzutów. Mikroskopowo zbudowany z wielokształtnych, wrzecionowatych komórek, które zawierają cytokeratyny i desmosomy typowe dla różnicowania nabłonkowego, co jest istotne w różnicowaniu z mięsakiem.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia pacjentów. [Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10>. (dostęp: 06.05.2020 r.)]

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 opis przypadku *George 2020*.

Publikacja *George 2020* dotyczy 46-letniego mężczyzny, który odczuwał ból w boku i miał krwimocz, w wyniku którego zdiagnozowano u niego guza w lewej nerce.

Pacjent przeszedł radykalną nefrektomię lewej nerki z oceną patologiczną identyfikującą raka nerki T3N1M0 (14,2x10,6x9,3 cm) z różnicowaniem sarkomatoidalnym (40%). Po dwóch miesiącach od nefrektomii u pacjenta stwierdzono przerzuty i potwierdzono RCC z 50%-60% różnicowaniem rabdoidu i sarkomatoidu. Uznano, że pacjent ma niekorzystne rokowanie zgodnie z kryteriami IMDC.

Pacjent był leczony (4 cykle) ipilimumabem w dawce 1mg/kg w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg.kg co 3 tygodnie. Następnie po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie zastosowano u niego terapię podtrzymującą niwolumabem (4 cykle). Jednak po 3 miesiącach tej terapii nastąpiła progresja choroby.

Biorąc pod uwagę wcześniejszą odpowiedź na leczenie skojarzone ipilimumabem i niwolumabem, podjęto decyzję o ponownym podaniu pacjentowi tej terapii. Po dwóch dawkach skojarzonego leczenia ipilimumabem i niwolumabem u pacjenta zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie, przy czym wszystkie zmiany oprócz jednej zmniejszyły się o ponad 50 %. Częściowa odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 9 miesięcy, a leczenie ostatecznie przerwano z powodu toksyczności (zmęczenie i bóle stawów w stopniu 3) oraz progresji choroby.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo oraz Yervoy. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym G4 (ICD-10: C64) po wcześniejszym leczeniu. Wnioskowane skojarzenie jest więc terapią kolejnej linii.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z powyższym komparator przyjęto na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz obwieszczenia MZ.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2020 r. w leczeniu nowotworu złośliwego nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej ICD-10: C64 w ramach katalogu chemioterapii refundowanych jest szereg leków, ale żadna z substancji nie jest wymieniona w wytycznych jako możliwy komparator.

Ponadto, większość odnalezionych wytycznych klinicznych odnosi się do leczenia sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego w ramach I linii leczenia (NCCN 2020, SEOM/SOGUG 2020, ESMO 2019 i SIC 2019).

W hiszpańskim wytycznych SEOM/SOGUG 2020 dodatkowo wskazano, że dla dalszych linii leczenia nie wydano rekomendacji z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych.

Jedynie europejskie wytyczne EAU 2020 w treści zawierają wzmiankę nie stanowiącą rekomendacji, że w przypadku RCC w guzach nerki z cechami sarkomatoidów analiza podgrupy wykazała imponujące wyniki dla inhibitorów PD-L1 w połączeniu z terapią ukierunkowaną na CTLA4 lub VEGF. Bewacyzumab+atezolizumab, ipilimumab+niwolumab, aksytynib+pembrolizumab i awelumab+aksytynib mogą być zalecane zamiast samej terapii celowanej na VEGF. Te opcje mają przewagę OS nad sunitynibem i zastąpiły terapię celowaną na VEGF.

W związku z powyższym można przypuszczać, że komparatorami dla ocenianej technologii lekowej mogły by być następujące terapie skojarzone: bewacyzumab+atezolizumab, aksytynib+pembrolizumab lub

awelumab+aktytynib. Jednakże z uwagi na brak konkretnych rekomendacji w tym zakresie uznano, że powyższe terapie nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej technologii lekowej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można przypuszczać, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym w ramach niniejszego opracowania jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie 96 599,52 zł, a lekiem Yervoy wyniesie 121 488,72 zł.

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE] a lekiem Yervoy [REDAKTOWANE]. Oszacowana na podstawie wskazanych danych wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE] lekiem Yervoy wyniesie [REDAKTOWANE] a terapii skojarzonej wyniesie [REDAKTOWANE]. Koszt ten [REDAKTOWANE]

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

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

Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby być zastosowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet. Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej produktami leczniczymi Opdivo i Yervoy na 1 pacjenta przedstawiono powyżej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.04.2020 r., znak PLD.4530.800.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 14.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Opdivo (nivolumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml, we wskazaniu: **sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64)**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy leczenia skojarzonego z ipilimumabem. Przerzuty do płuc i opłucnej. Rozsiew.
- Dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało: bilobektomię dolną prawą; rektoraktomię prawostronną; wycięcie guza opłucnej po stronie prawej; chemioterapię pemetreksedem/cisplatyną; radioterapię – stabilizacja zmian; nefrektomię lewostronną.
- Pacjent nie ma możliwości leczenia systemowego temsyrolimusem w ramach Programu Lekowego z uwagi na pośrednie rokowanie (1 pkt wg MSKCC).

Dodatkowo, w dniu 24.04.2020 r. pismem znak: OT.422.37.2020.MG.2 wystąpiono do MZ z prośbą o udzielenie informacji czy do Agencji zostanie przekazane zlecenie dotyczące oceny ipilimumabu czy też przedmiotowe zlecenie dotyczy wyłącznie nivolumabu.

W odpowiedzi na powyższe pismo w dniu 28.04.2020 r. pismem znak: PLD.4530.800.2020.3.SG MZ poinformowało, że zlecenie oceny produktu leczniczego zawierającego ipilimumab zostało przekazane do Agencji pismem z dnia 24.04.2020 r., znak: PLD.4530.736.2020.AK.

Pismem z dnia 24.04.2020 r., znak PLD.4530.736.2020.AK (data wpływu do Agencji 24.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Yervoy (ipilimumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 5 mg/ml,

we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Wniosek dotyczy leczenia skojarzonego z niwolumabem. Przerzuty do płuc i opłucnej. Rozsiew.
- Dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało: bilobektomię dolną prawą; rektoraktomię prawostronną; wycięcie guza opłucnej po stronie prawej; chemioterapię pemetreksedem/cisplatyną; radioterapię – stabilizacja zmian; nefrektomię lewostronną.
- Pacjent nie ma możliwości leczenia systemowego temsyrolimusem w ramach Programu Lekowego z uwagi na pośrednie rokowanie (1 pkt wg MSKCC).

W świetle powyższego postanowiono o przygotowaniu jednego opracowania dotyczącego leczenia skojarzonego leku Opdivo (niwolumab) z lekiem Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Produkty lecznicze Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) nie były dotychczas oceniane w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Jednocześnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r. dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11) produkt leczniczy:

- Opdivo aktualnie jest refundowany w 5 programach lekowych, w tym od stycznia 2020 r. w programie lekowym B.10 dotyczącym leczenia raka nerki (ICD-10: C64). Kryteria kwalifikacji do ww. programu lekowego do leczenia niwolumabem obejmują:
 - histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;

- nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;
- udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną;
- uprzednie wykonanie nefrektomii (radikalnej lub oszczędzającej);
- zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1;
- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłączenie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego,
- niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (steroidy wziewne są dozwolone);
- wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;
- nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;
- nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem;
- nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu, jak np. przewlekłe biegunki, ostre zapalenie uchyłków, przewlekłe zapalenie uchyłków w wywiadzie;
- nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
 - wyniki badań czynności wątroby:
 - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5- krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
 - aktywność aminotransferaz: alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy, nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy,
 - wartość klirensu kreatyniny ≥ 30 ml/min,
 - wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi ≥ 105 /mm³,
 - liczba leukocytów ≥ 2000 /mm³,
 - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1500 /mm³,
 - stężenie hemoglobiny $\geq 9,5$ g/dl;
- nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;
- nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii niwolumabem;
 - wiek powyżej 18 roku życia.

Kryteria muszą być spełnione łącznie.

- Yervoy aktualnie refundowany jest w jednym programie lekowym B.59 dotyczącym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Podany w zleceniu kod ICD-10: C64 oznacza nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej.

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 89-90% wszystkich guzków nerek.

Rak nerkowokomórkowy sarkomatoidalny (mięsakopodobny) stanowi 1% z wszystkich typów raka nerkowokomórkowego. Jest to agresywny, niskozróżnicowany i anaplastyczny nowotwór. Często dotyka młodych ludzi, średnia wieku zachorowania wynosi około 22 lat. Makroskopowo jest to duży, słabo odgraniczony guz, zwykle z ogniskami krwotocznymi i martwicy, któremu towarzyszy obecność przerzutów. Mikroskopowo zbudowany z wielokształtnych, wrzecionowatych komórek, które zawierają cytokeratyny i desmosomy typowe dla różnicowania nabłonkowego, co jest istotne w różnicowaniu z mięsakiem.

[Źródło: OT.422.60.2019, <http://ptumazowsze.org.pl/assets/prezentacjaomptu-mozliwosci-terapii-systemowej-raka-nerkowokomorkowego.pdf> (dostęp: 29.04.2020)]

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. r.ż. Według Krajowego Rejestru Nowotworów 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: OT.422.60.2019]

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).

W badaniu EURO-CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

[Źródło: OT.422.60.2019]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

Skutkiem następstw ocenianej choroby przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia pacjentów. [Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10> (dostęp: 06.05.2020 r.)]

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, • Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 5 mg/ml,
Wnioskowane wskazanie	sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64)
Wskazania zarejestrowane	<p>OPDIVO <i>Czerniak</i> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><i>Leczenie uzupełniające czerniaka</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><i>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami iedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> 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><i>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</i> 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 (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><i>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</i> 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><i>Rak urotelialny</i> 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> <p><u>Yervoy</u> <i>Czerniak</i> YERVOY w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p>
Wnioskowane dawkowanie	<p>Opdivo: 240mg co 2 tygodnie lub 480mg co 4 tygodnie</p> <p>Yervoy: 1 mg / kg m.c. w ciągu 30-min</p>
Droga podania	dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie, tj. sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) jest wskazaniem off -label.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego G4 (ICD-10: C64) wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów stosujących poniższą interwencję jako terapia ratunkowa	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 popis przypadku – *George 2020*. Szczegółowy opis powyższej publikacji zamieszczono w rozdziale 3.1.3.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Publikacja *George 2020* dotyczy 46-letniego mężczyzny, który odczuwał ból w boku i miał krwimocz, w wyniku którego zdiagnozowano u niego guza w lewej nerce.

Pacjent przeszedł radykalną nefrektomię lewej nerki z oceną patologiczną identyfikującą raka nerki T3N1M0 (14,2x10,6x9,3 cm) z różnicowaniem sarkomatoidalnym (40%). Po dwóch miesiącach od nefrektomii u pacjenta stwierdzono przerzuty i potwierdzono RCC z 50%-60% różnicowaniem rabdoidu i sarkomatoidu. Uznano, że pacjent ma niekorzystne rokowanie zgodnie z kryteriami IMDC.

Pacjent był leczony (4 cykle) ipilimumabem w dawce 1mg/kg w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg.kg co 3 tygodnie. Następnie po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie zastosowano u niego terapię podtrzymującą niwolumabem (4 cykle). Jednak po 3 miesiącach tej terapii nastąpiła progresja choroby.

Biorąc pod uwagę wcześniejszą odpowiedź na leczenie skojarzone ipilimumabem i niwolumabem, podjęto decyzję o ponownym podaniu pacjentowi tej terapii. Po dwóch dawkach skojarzonego leczenia ipilimumabem i niwolumabem u pacjenta zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie, przy czym wszystkie zmiany oprócz jednej zmniejszyły się o ponad 50 %. Częściowa odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 9 miesięcy,

a leczenie ostatecznie przerwano z powodu toksyczności (zmęczenie i bóle stawów w stopniu 3) oraz progresji choroby.

W tabeli poniższej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 3. Wyniki publikacji George 2020.

Docelowa zmiana	Początkowa wielkość zmiany w CT [cm]	Wielkość zmiany po 4 cyklach IPI+NIVO [cm]	Wielkość zmiany po 4 cyklach terapii podtrzymującej NIVO [cm]	Wielkość zmiany po 2 dawkach IPI+NIVO [cm]
LN przed aortą	8,9x3,2	3,1x2,6	4,2x2,4	2,1x2,5
Mięsień prosty brzucha	5,4x3,6	4,2x3,7	8,2x7,6	5,5x7,3 (obecna martwica centralna)
Skróty: IPI – ipilimumab; NIVO – niwolumab; CT – tomografia komputerowa; LN – węzeł limfatyczny				

Ograniczenia publikacji George 2020:

- Pacjent z niekorzystnym rokowaniem, podczas gdy wniosek dotyczy pacjenta z pośrednim rokowaniem. Ponadto, pacjent opisany w odnalezionej publikacji nie był leczony dokładnie tak samo jak pacjent, którego dotyczy przedmiotowa ocena.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

Informacje na podstawie ChPL Opdivo i Yervoy

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należą: niedoczynność/nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie: aktywności AspAT, AlAT, stężenia bilirubiny całkowitej, aktywności fosfatazy alkalicznej, aktywności lipazy, aktywności amylazy, stężenia kreatyniny, hiperglikemia, hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipoklacemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hipotermia.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo oraz Yervoy. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 28.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
 - Polska Unia Onkologii (PUO), <http://www.puo.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
 - European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>.

Korzystano również z bazy publikacji medycznych Medline oraz w wyszukiwarki google.

Odnaleziono 6 wytycznych, europejskie EAU 2020 i ESMO 2019, amerykańskie NCCN 2020 i SIC 2019, polskie PTU 2019 i hiszpańskie SEOM/SOGUG 2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2020 (Europa)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia raka nerkowokomórkowego (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u></p> <p>Wytyczne m.in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach pierwszej linii leczenia jasnokomórkowego RCC jako standardowe leczenie zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumabu+aksynitybu (przy korzystnym rokowaniu) [poziom dowodów, 1b, siła rekomendacji silna] - ipilimumabu+niwolumabu (przy pośrednim i niekorzystnym rokowaniu) [poziom dowodów 1b, siła rekomendacji silna] • jako alternatywę w I linii leczenia można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> - sunitynib lub pazopan b (przy korzystnym rokowaniu) [poziom dowodów 1b, siła rekomendacji silna], - kabozatynib (w przypadku pośredniego i niekorzystnego rokowania) [poziom dowodów 2a, siła rekomendacji silna] • w ramach kolejnych linii leczenia zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku wcześniejszej immunoterapii: jakakolwiek terapia celowana na VEGF, która nie została zastosowana wcześniej w skojarzeniu z immunoterapią [poziom dowodów 4, siła rekomendacji silna] - w przypadku zastosowania wcześniej inhibitorów TKI można zastosować: niwolumab [poziom dowodów1, siła rekomendacji silna], kabozatynib [poziom dowodów 1, siła rekomendacji silna] lub jako alternatywę aksytnib [poziom dowodów 2b] <p>Jednocześnie w wytycznych zawarto informację, że w przypadku RCC w guzach nerki z cechami sarkomatoidów analiza podgrupy wykazała imponujące wyniki dla inhibitorów PD-L1 w połączeniu z terapią ukierunkowaną na CTLA4 lub VEGF. Bewacyzumab+atezolizumab, ipilumab+niwolumab, aksytnib+pembrolizumab i awelumab+aksytnib mogą być zalecane zamiast samej terapii celowanej na VEGF. Te opcje mają przewagę OS nad sunitynibem i zastąpiły terapię celowaną na VEGF.</p>
	<p>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Poziom dowodów: 1b – oparto na badaniach RCT III fazy, 2a – oparto na badaniach RCT II fazy, 2b – oparto na analizie podgrup z badań RCT III fazy, 4 – opinie ekspertów Siła dowodów: słowo „strong” oznacza silną rekomendację, słowo „weak” oznacza słabą rekomendację.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2020 (USA)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia raka nerki</u></p> <p><u>Leczenie jasnokomórkowego RCC:</u> W ramach I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku korzystnego rokowania: <ul style="list-style-type: none"> - preferowane leki: aksytyn b+pembrolizumab; pazopanib, sunitynib, - inne rekomendowane leki: ipilimumab+niwolumab, kabozatynib (kategoria 2B), aksytynib+awelumab, - przydatne w szczególnych przypadkach: aktywny nadzór, aksytynib (kategoria 2B), wysokie dawki IL-2 • w przypadku pośredniego/niekorzystnego rokowania: <ul style="list-style-type: none"> - preferowane leki: ipilimumab+niwolumab (kategoria 1), aksytynib+pembrolizumab (kategoria 1), kabozatynib, - inne rekomendowane leki: pazopanib, sunitynib, aksytynib+awelumab, - przydatne w szczególnych przypadkach: aksytynib (kategoria 2B), wysokie dawki IL-2, temsirolimus <p>W ramach kolejnych linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane leki: kabozatynib (kategoria 1), niwolumab (kategoria 1), ipilimumab+niwolumab, • inne rekomendowane leki: aksytynib (kategoria 1), lenwatynib+ewerolimus (kategoria 1), aksytynib+pebrolizumab, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, aksytynib+awelumab (kategoria 3), • przydatne w szczególnych przypadkach: bevacizumab lub biopodobny (kategoria 2B), sorafen b (kategoria 2B), wysokie dawki IL-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B), temsirolimus (kategoria 2B). <p><u>Leczenie innych RCC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: badanie kliniczne lub sunitynib, • inne rekomendowane leki: kabozatynib, ewerolimus, • przydatne w szczególnych przypadkach: aksytyn b, bewacyzumab lub biopodobny, erlotynib, lenwatynib+ewerolimus, niwolumab, pazopanib, bewacyzumab lub biopodobny+erlotynib dla wybranych pacjentów z zaawansowanym brodawkowatym RCC, bevacizumab lub biopodobny+ewerolimus, temsirolimus (kategoria 1 dla niekorzystnego rokowania, kategoria 2A dla pozostałych grup rokowania) <p>Wytyczne nie odnoszą się wprost do zaleceń w przypadku sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. 1 – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody) 2A – jednogłośnie konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1) 2B – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2A) 3 – konsensus ekspertów zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 2B)</p>
SEOM/SOGUG 2020 (Hiszpania)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia raka nerki</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że w przypadku sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego w ramach I linii leczenia można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab+ipilimumab [II, B], • sunitynib [II, B] • pazopanib [II, C]. <p>Dla pozostałych linii leczenia nie wydano rekomendacji z uwagi na brak wystarczających danych.</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów i przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Poziom dowodów: I – dowody z co najmniej 1 badania RCT II – dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub badania typu „case-control” III – opisy przypadków, opinie ekspertów Siła rekomendacji: A – zdecydowanie zalecane, dowody o wysokiej jakości, skuteczność interwencji przy znacznej korzyści klinicznej B – ogólnie zalecane, dowody o wysokiej lub umiarkowanej jakości, skuteczność interwencji z ograniczoną korzyścią kliniczną C – można rozważyć zastosowanie, niewystarczające dowody naukowe, skuteczność interwencji lub korzyść kliniczna nie przeważa nad ryzykiem lub zdarzeniami niepożądanymi, kosztami, itd., D – generalnie nie zalecane, dowody o umiarkowanej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub negatywnym skutkom, E – nigdy nie zalecane, dowody wysokiej jakości przeciwko skuteczności interwencji lub niepożądanemu punktu końcowemu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTU 2019 (POLSKA)	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU 2018</p> <p><u>Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki</u></p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, nivolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitorami mTOR (temsirolimus, everolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd wytycznych Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: <i>nie wskazano</i></p>
ESMO 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka nerkowokomórkowego (ang. renal cell carcinoma, RCC)</p> <p>Wytyczne wskazują, że w przypadku sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego w ramach I linii leczenia można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab+ipilimumab [IV, A], • sunitynib [II, B], • pazopanib [V, C]. <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Poziom dowodów: I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne Siła rekomendacji: A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p>
SIC 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. renal cell carcinoma)</p> <p>Wytyczne wskazują, że w przypadku sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego w ramach I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się: ipilimumab+niwolumab lub aktytynib + pembrolizumab • można zastosować również: przeciwciała anty PD-1 w monoterapii <p>W przypadku pacjentów opornych na leczenie po niepowodzeniu terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab+niwolumab można zastosować: inhibitory TKI (kabozatyn b, aksytynib, lenwatinib+ewerolimus), wysokie dawki interkuliną-2 (HD IL-2); • aksytyn b+pembrolizumab można zastosować: kabozatynib, lenwatinib+ewerolimus, wysokie dawki interkuliną-2 (HD IL-2). <p>Metodyka: konsensus ekspertów i przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie dotyczy</i> Siła rekomendacji: <i>nie wskazano</i></p>
Skróty: VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)	

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym G4 (ICD-10: C64) po wcześniejszym leczeniu. Wnioskowane skojarzenie jest więc terapią kolejnej linii.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z powyższym komparator przyjęto na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz obwieszczenia MZ.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2020 r. w leczeniu nowotworu złośliwego nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej ICD-10: C64 w ramach katalogu chemioterapii refundowanych jest szereg leków, ale żadna z substancji nie jest wymieniona w wytycznych jako możliwy komparator.

Ponadto, większość odnalezionych wytycznych klinicznych odnosi się do leczenia sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego w ramach I linii leczenia (NCCN 2020, SEOM/SOGUG 2020, ESMO 2019 i SIC 2019).

W hiszpańskim wytycznych SEOM/SOGUG 2020 dodatkowo wskazano, że dla dalszych linii leczenia nie wydano rekomendacji z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych.

Jedynie europejskie wytyczne EAU 2020 w treści zawierają wzmiankę nie stanowiącą rekomendacji, że w przypadku RCC w guzach nerki z cechami sarkomatoidów analiza podgrupy wykazała imponujące wyniki dla inhibitorów PD-L1 w połączeniu z terapią ukierunkowaną na CTLA4 lub VEGF. Bewacyzumab+atezolizumab, ipilumab+niwolumab, aksytynib+pembrolizumab i awelumab+aksytynib mogą być zalecane zamiast samej terapii celowanej na VEGF. Te opcje mają przewagę OS nad sunitynibem i zastąpiły terapię celowaną na VEGF.

W związku z powyższym można przypuszczać, że komparatorami dla ocenianej technologii lekowej mogły by być następujące terapie skojarzone: bewacyzumab+atezolizumab, aksytynib+pembrolizumab lub awelumab+aksytynib. Jednakże z uwagi na brak konkretnych rekomendacji w tym zakresie uznano, że powyższe terapie nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej technologii lekowej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można przypuszczać, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym w ramach niniejszego opracowania jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższych tabelach przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE] a lekiem Yervoy [REDAKTOWANE]. W zleceniu MZ podano koszt netto 3-miesięcznej terapii (koszt z uwzględnieniem marży hurtowej), na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe poszczególnych leków oraz koszt brutto terapii. Zlecenie MZ zakłada podanie podczas 3-miesięcznej terapii 6 fiolek po 4 ml leku Opdivo i 12 fiolek po 10 ml leku Opdivo o mocy 10 mg/ml, 8 fiolek po 10 ml leku Yervoy o mocy 5 mg/ml.

Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy wskazania off-label dla leku Opdivo i Yervoy, dawkowanie przyjęto na podstawie zlecenia MZ., tj. dla produktu Opdivo 240 mg co dwa tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie, dla produktu Yervoy 1 mg/kg m.c.

Z uwagi na fakt, że produkty lecznicze Opdivo jak i lek Yervoy są obecnie refundowane w tabelach poniżej przedstawiono cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt 3-miesięcznej terapii tymi lekami oszacowany wg cen z Obwieszczenia MZ. Zgodnie z obliczeniami Analityków Agencji, koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo i lekiem Yervoy na podstawie danych przedstawionych z zleceniu MZ wynosi [REDAKTOWANE]

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

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ*	[REDAKTOWANE] ^A [REDAKTOWANE] ^A	[REDAKTOWANE] (netto) /: [REDAKTOWANE] (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	2 683,32 (fio ka à 4 ml) ^B 6 708,30 (fiołka à 10 ml) ^B	96 599,52 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

* [REDAKTOWANE]

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) 5 mg/ml, fiołka 10 ml

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDAKTOWANE] ^A	[REDAKTOWANE] (netto) /: [REDAKTOWANE] (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	15 1876,09 ^B	121 488,72 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

W tabeli poniżej przedstawiono łączny koszt terapii skojarzonej produktami Opdivo i Yervoy na podstawie danych ze zlecenia MZ oraz obliczeń własnych.

Koszt brutto 3-miesięcznej terapii skojarzonej w schemacie dawkowania opisanym powyżej wynosi: [REDAKTOWANE]
Koszt ten [REDAKTOWANE]

Tabela 7. Koszty stosowania produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) oraz terapii skojarzonej na podstawie zlecenia MZ.

Kategoria kosztów [zlecenie MZ]	Opdivo [PLN]		Yervoy [PLN]		Terapia skojarzona [PLN]	
	Wartość netto*	Wartość brutto	Wartość netto*	Wartość brutto	Wartość netto*	Wartość brutto
Koszt 3-miesięcznej terapii						

* wartość uwzględnia marżę hurtową

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, natomiast najlepsze leczenie wspomagające ustalane jest indywidualnie dla poszczególnych pacjentów. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia kosztu BSC.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii przeciętnego pacjenta z populacji docelowej z uwagi na fakt, że dawkowanie obu leków: niwolumabu i ipilimumabu jest uzależnione od masy ciała pacjenta. Dodatkowo, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo i Yervoy podany w zleceniu MZ [REDACTED]

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
George 2020	George G. et al. Salvage ipilimumab associated with a significant response in sarcomatoid renal cell carcinoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000584. doi:10.1136/jitc-2020-000584
Rekomendacje kliniczne	
EAU 2020	European Association of Urology (EAU), tylko online: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (dostęp: 28.04.2020)
ESMO 2019	European Society for Medical Oncology. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 706–720, 2019, doi:10.1093/annonc/mdz056. Published online 21 February 2019
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 2.2020 – August 5, 2019. www.nccn.org
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne. Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Warszawa, 14 maja 2019. http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf (dostęp: 04.05.2020 r.)
SEOM/SOGUG 2020	Lazaro M. et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). Clinical and Translational Oncology (2020) 22:256–269, https://doi.org/10.1007/s12094-019-02285-7
SIC 2019	Rini B.I. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2019) 7:354, https://doi.org/10.1186/s40425-019-0813-8
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji: 30.01.2020 r.)
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data ostatniej aktualizacji: 27.01.2020 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r. dotyczące wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11)
OT.422.60.2019	Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.60.2019, Data ukończenia: 8 sierpnia 2019 r.
Strony internetowe	
	http://ptumazowsze.org.pl/assets/prezentacjaomptu-mozliwosci-terapii-systemowej-raka-nerkowokomorkowego.pdf (dostęp: 29.04.2020)
	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10 (dostęp: 06.05.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 04.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search #4 and #8 and #13 and #14	4
#14	Search sarcomatoid	3 301
#13	Search #11 or #12	589 346
#12	Search renal[Title/Abstract]	586 093
#11	Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32 786
#8	Search #5 or #7	3 443
#7	Search "Ipilimumab"[Mesh]	1 790
#5	Search (ipilimumab[Title/Abstract] OR yervoy[Title/Abstract])	2 978
#4	Search #1 or #3	4 739
#3	Search "Nivolumab"[Mesh]	2 233
#1	Search (nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract])	4 266

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 04.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp nivolumab/	16 529
2	(nivolumab or opdivo).ab,kw,ti.	10 430
3	1 or 2	17 257
4	exp ipilimumab/	13 463
5	(ipilimumab or yervoy).ab,kw,ti.	6 898
6	4 or 5	13 959
7	exp renal cell carcinoma/	11 307
8	renal.ab,kw,ti.	617 030
9	7 or 8	618 864
10	sarcomatoid.af.	5 717
11	3 and 6 and 9 and 10	28
12	limit 11 to ((english or polish) and (article or article in press))	9

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 04.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(nivolumab or opdivo):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 540
#2	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	393
#3	#1 or #2	1 540
#4	(ipilimumab or yervoy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 058
#5	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	154
#6	#4 or #5	1 058
#7	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	910
#8	(renal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55 724
#9	#7 or #8	55 724
#10	(sarcomatoid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	110
#11	#3 and #6 and #9 and #10	7