



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy  
(ipilimumab)  
we wskazaniu:  
zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64)  
w ramach I linii leczenia**

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

Nr: OT.422.99.2020

Data ukończenia: 9 września 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 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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ate</b>	atezolizumab
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>awe</b>	awelumab
<b>aks</b>	aktytynib
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>bew</b>	bewacyzumab
<b>ccRCC</b>	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. clear cell renal cell carcinoma)
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FKSI-19</b>	kwestionariusz Functional Assessment Symptom Index-19
<b>FR</b>	favourable risk (ang. korzystne rokowanie)
<b>HR</b>	hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>IMDC</b>	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
<b>IPI</b>	ipilimumab
<b>IQR</b>	odstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>ITT</b>	populacja zgodna z grupami do których pacjenci zostali zrandomizowani (ang. intent-to-treat)
<b>IO</b>	terapia immuno-onkologiczna (ang. immuno-oncology)
<b>IOVE</b>	terapia immuno-onkologiczna + inhibitor VEGF (ang. immuno-oncology vascular endothelial growth factor [VEGF])
<b>IR</b>	Pośrednie rokowanie (ang. intermediate risk)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>mRCC</b>	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma)
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>n.o.</b>	nie osiągnięto
<b>NIW</b>	niwolumab
<b>non-ccRCC</b>	rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ang. non-clear cell renal cell carcinoma)
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>PD</b>	choroba progresywna (ang. progressive disease)
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed cell death protein 1)
<b>PD-L1</b>	ligand dla receptora zaprogramowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
<b>pem</b>	pembrolizumab
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PR</b>	niekorzystne rokowanie (ang. poor risk)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>SUCRA</b>	Pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą (ang. surface under the cumulative ranking curve)

---

<b>SUN</b>	sunitynib
<b>TNT</b>	czas do kolejnego leczenia (ang. time to next treatment)
<b>TTF</b>	czas do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398.)
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>13</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	15
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	16
2.3. Oceniana technologia.....	17
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>18</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	18
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	18
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	18
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	21
3.2. Dodatkowe informacje.....	36
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>37</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>38</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>45</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>47</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>48</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>50</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	50

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.08.2020, znak PLD.4530.2345.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 17.08.2020), 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 (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (10 ml)
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (4 ml)

we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- leczenie I linii,
- dotychczasowe leczenie: operacyjne (nefrektomia lewostronna – 2007, adrenalectomia prawostronna – 2016, metastazektomie zmian w płucach – 2017, 2018), aktualnie w badaniu TK guz prawej nerki z meta do wątroby,
- pacjent ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego cT3aN0, stan po radioterapii, aktualnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej,
- ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym
- lek będzie stosowany w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem (osobne zlecenie),
- zgodnie z wpisem w wniosku jedyną alternatywną technologią medyczną w sytuacji pacjenta jest schemat pembrolizumab + aksytynib.

Pismem z dnia 14.08.2020, znak PLD.4530.2347.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 17.08.2020), 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: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z niwolumabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- leczenie I linii,
- dotychczasowe leczenie: operacyjne (nefrektomia lewostronna – 2007, adrenalectomia prawostronna – 2016, metastazektomie zmian w płucach – 2017, 2018), aktualnie w badaniu TK guz prawej nerki z meta do wątroby,
- pacjent ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego cT3aN0, stan po radioterapii, aktualnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej,
- ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym,
- lek będzie stosowany w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem (zlecenie PLD.4530.2345.2020.1.AK),
- zgodnie z wpisem w wniosku jedyną alternatywną technologią medyczną w sytuacji pacjenta jest schemat pembrolizumab + aksytynib.

**W świetle powyższego postanowiono o przygotowaniu jednego opracowania dotyczącego leczenia skojarzonego leku Opdivo (niwolumab) z lekiem Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu rak**

**nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).**

Dodatkowo, w dniu 27.08.2020 r. wystąpiono drogą elektroniczną do MZ z prośbą o przekazanie opinii konsultanta do przedmiotowych wniosków. W dniu 27.08.2020 r. otrzymano opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej załączoną do wniosków o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Opdivo oraz Yervoy we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia (zlecenia PLD.4530.2347.2020.1.AK oraz PLD.4530.2345.2020.1.AK).

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RPA 105/2019) lub ze wskazaniem na konieczność obniżenia kosztów terapii (SRP 107/2019).

Również w 2020 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w terapii skojarzonej w szczególnym typie histologicznym RCC tj. we wskazaniu sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 102/2020, OPA 49/2020].

**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.

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.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki: anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM), histologiczne, kliniczne oraz molekularne.

**Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek**

Zgodnie z opinią prof. Macieja Krzakowskiego, przygotowaną na potrzeby realizacji innego zlecenia dotyczącego raka jasnokomórkowego nerki, tj. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia leczenia) w ramach RDTL (OT.422.53.2019), wszystkie wymienione skutki mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu.

**Efektywność kliniczna i praktyczna****SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA**

## ❖ badanie CheckMate 214

Analiza skuteczności została przeprowadzona wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, populacji ITT (jakiegokolwiek rokowanie) oraz wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem.

W okresie obserwacji, który trwał minimum 42 miesiące 60 z 547 pacjentów (11%) w grupie NIW+IPI oraz 27 z 535 pacjentów (5%) w grupie SUN kontynuowało terapię.

Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego wyniosła 43,6 miesiąca w grupie NIW+IPI oraz 32,3 miesiące w grupie SUN (mediana dla całej populacji wyniosła 39,3 miesiący).

Mediana czasu trwania leczenia (odstęp międzykwartyłowy) wyniosła 7,9 miesiąca (zakres: 2,1-21,8) w grupie NIW+IPI oraz 7,8 miesiąca (zakres: 3,5-19,6) w grupie SUN. Pacjenci w grupie NIW+IPI otrzymali 14,0 (zakres: 1-114) dawek (mediana) niwolumabu oraz 4,0 (zakres: 1-4) dawek (mediana) ipilimumabu.

Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania, 51,8% (285 z 550 os.) w grupie NIW+IPI oraz 64,1% (350 z 546 os.) w grupie SUN otrzymało leczenie kolejnej linii.

**Przeżycie wolne od progresji choroby**



W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie większą korzyść stosowania NIW+IPI nad SUN (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90]). Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 33% w grupie NIW+IPI oraz 16% w grupie SUN.

W populacji ITT ewidentna różnica pomiędzy krzywymi dla przeżycia wolnego od progresji choroby w porównywanych grupach jest widoczna od około 24 miesiąca (HR=0,88 [95%CI: 0,75; 1,04]). Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 32% w grupie NIW+SUN oraz 20% w grupie SUN.

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem stosowanie NIW+IPI wiązało się z istotnie statystycznie gorszymi wynikami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do SUN (HR=1,65 [95%CI: 1,16; 2,35]). Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 27% w grupie NIW+IPI oraz 33% w grupie SUN.

W momencie odcięcia danych 48 ze 125 pacjentów z korzystnym rokowaniem w grupie NIW+IPI oraz 67 ze 124 pacjentów w grupie SUN było wolnych od progresji choroby. Natomiast 8 ze 124 pacjentów w grupie NIW+IPI oraz 11 ze 119 pacjentów w grupie SUN było w dalszym ciągu leczonych.

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby dla krótszego okresu obserwacji dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

### Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,80]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosło 52% w grupie NIW+IPI oraz 39% w grupie SUN.

W populacji ITT również odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,72 [95%CI: 0,61; 0,86]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosło 56% w grupie NIW+IPI oraz 47% w grupie SUN.

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem stosowanie mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Odnotowano nieistotne statystycznie większe ryzyko zgonu w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN (HR=1,19 [95%CI: 0,77; 1,85]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego było porównywalne pomiędzy NIW+IPI, a SUN (odpowiednio, 70% vs 73%).

Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego dla krótszego okresu obserwacji dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

### Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywna odpowiedź na leczenie, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, wyniosła 42,1% [95%CI: 37,4; 47,0] w grupie NIW+IPI w porównaniu do 26,3% [95%CI: 22,2; 30,8] w grupie SUN.

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio, 10,1% vs 1,4%). Podobne wyniki osiągnięto w przypadku oceny badacza: obiektywna odpowiedź na leczenie (42,4% vs 29,4%), odpowiedź całkowita (12,2% vs 1,4%).

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas jej trwania.

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 36 z 43 pacjentów (83,7%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 85 ze 136 pacjentów (62,5%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

W populacji ITT obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 39,1% [95%CI: 35,0; 43,3] pacjentów w grupie NIW+IPI oraz u 32,6% [95%CI: 28,7; 36,7] pacjentów w grupie SUN. Całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio: 10,7% vs 2,4%). Podobne wyniki osiągnięto w przypadku oceny badacza.

W populacji ITT w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas jej trwania.



W populacji ITT, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 51 z 59 pacjentów (86,4%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 95 ze 156 pacjentów (60,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast w grupie SUN, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 12 z 13 pacjentów (92,3%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 82 ze 165 pacjentów (49,7%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 28,8% [95%CI: 21,1; 37,6] pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 54,0% [95%CI: 44,9; 63,0] pacjentów w grupie SUN. Nie mniej jednak, całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio, 12,8% vs 5,6%). Ponadto, w grupie NIW+IPI mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (DOR=NR [95%CI: 40,1; n.o.], a w grupie SUN wyniosła 27,4 miesiące [95%CI: 23,5; 40,3].

Wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 15 z 16 pacjentów (93,8%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 10 z 20 pacjentów (50,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

Wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla krótszego okresu obserwacji dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

#### Jakość życia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Motzer 2020 (dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania CheckMate 214), odnotowana została przewaga NIW+IPI nad SUN w zakresie korzyści związanych z jakością życia u osób z rakiem nerki, mierzonej za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (ang. Functional Assessment Symptom Index-19).

Analiza czasu do pogorszenia się wyników uzyskiwanych za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (wynik całkowity) wykazała, że NIW+IPI istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko pogorszenia jakości życia w porównaniu do SUN: wśród pacjentów z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (HR=0,64 [95%CI: 0,54; 0,77]) oraz w populacji ITT (HR=0,64 [95%CI: 0,55; 0,74]). Podobnie, ryzyko to było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN w zakresie domen takich jak: objawy związane z chorobą, objawy fizyczne związane z chorobą, skutki uboczne związane z leczeniem oraz dobrostan czynnościowy.

Pozostałe wyniki w zakresie jakości życia dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

#### Dodatkowe informacje

Spośród 59 pacjentów z grupy NIW+IPI, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie, 20 pacjentów (33,9%) w dalszym ciągu pozostawało na terapii, 28 pacjentów (47,5%) przerwało leczenie, bez dalszej terapii sekwencyjnej, a 11 pacjentów (18,6%) przerwało leczenie i kontynuowało terapię sekwencyjną. Wśród wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie, mediana czasu do jej osiągnięcia wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 0,9; 9,8), a mediana czasu jej trwania nie została osiągnięta przez pacjentów przyjmujących NIW+IPI. Wśród 20 pacjentów leczonych zgodnie z protokołem mediana trwania leczenia zastosowanego w badaniu wyniosła 47,5 miesiąca (zakres: 40,5; 53,2).

#### ❖ Metaanaliza sieciowa *Monteiro 2020*

#### Wyniki dla populacji ITT

##### Przeżycie całkowite

Wyniki przeżycia dla populacji ITT oparto na 982 pacjentach z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. W pośrednim porównaniu ipi+niw vs pem+aks, nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między 2 schematami (HR 1,34 [95%CrI: 0,92; 1,97]).

Biorąc pod uwagę wyniki bezpośrednich porównań z sunitynibem, w rankingu dla OS pem+aksi może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 90%).

##### Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Biorąc pod uwagę pośrednie porównania dotyczące PFS wszystkich schematów eksperymentalnych, nie znaleziono istotnych różnic. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu PFS, awe+aks i pem+aks mogą być najskuteczniejszymi lekami pierwszego rzutu (SUCRA odpowiednio 49% i 48%).

W odniesieniu do ORR, istotną różnicę stwierdzono w 4 porównaniach pośrednich. Dwa faworyzowały awe+aks: atezo+bew vs awe+aks (HR 0,55 [95%CrI: 0,43; 0,71]) i awe+aks vs ipi+niw (HR 1,66 [95%CrI: 1,31; 2,12]). Pozostałe 2 faworyzowały pem+aks: atezo+bew vs pem+aks (HR 0,66 [95%CrI: 0,52; 0,84]) i ipi+niw vs pem+aks (HR 0,73 [95%CrI: 0,59; 0,90]). Natomiast nie stwierdzono różnicy dla awe+aks w porównaniu do pem+aks (HR 1,21 [95%CrI: 0,95; 1,53]). Biorąc pod uwagę bezpośrednie porównania z sunitynibem, dla ORR, awe+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 94%).

#### Wyniki dla populacji z korzystnym rokowaniem (FR)

##### Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki OS dla populacji FR oparto na 263 pacjentach z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. Pośrednie porównanie ipi+niw vs pem+aks nie wykazało istotnych różnic w OS (HR 1,90 [95%CrI: 0,64; 5,77]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, pem+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 79%).

##### Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Pośrednie porównania dotyczące PFS pomiędzy wszystkimi eksperymentalnymi schematami leczenia wykazały istotną różnicę tylko dla 1 porównania, które faworyzowało awelumab+aksytynib: awe+aks vs ipi+niw (HR 0,44 [95%CrI: 0,24; 0,80]).

W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w przypadku PFS, awe+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%). W przypadku ORR istotną różnicę stwierdzono dla 1 porównania pośredniego, które faworyzowało awelumab+aksytynib: awe+aks vs ipi+niw (H, 2,27 [95%CrI: 1,53; 3,44]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem pod względem ORR, awe+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 100%).

#### Wyniki dla populacji z pośrednim (IR) i niekorzystnym rokowaniem (PR)

##### Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki OS dla populacji IR / PR określono na podstawie danych od 719 pacjentów z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. W pośrednim porównaniu ipi+niw vs pem+aks nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między nimi (HR 1,27 [95%CrI: 0,85; 1,89]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, pem+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%).

##### Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Pośrednie porównania dotyczące PFS pomiędzy wszystkimi terapiami eksperymentalnymi nie wykazały żadnych różnic między nimi. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem w rankingu PFS najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu może być pem+aks (SUCRA, 54%).

W przypadku ORR istotną różnicę stwierdzono tylko dla 1 porównania pośredniego, które faworyzowało awelumab +aksytynib: awe+aks vs ipi+niw (HR 1,44 [95%CrI: 1,07; 1,92]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu ORR, awe+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 75%).

#### SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

##### ❖ Yip 2018

W pierwszej linii leczenia 28% (49 z 172 pacjentów), 42% (72 ze 172 pacjentów) i 30% (51 172 pacjentów) pacjentów było leczonych odpowiednio: skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, skojarzeniem inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF i inhibitorem PD-L1.

W pierwszej linii leczenia, ORR u pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, inhibitorem PD-L1 plus inhibitor VEGF i inhibitorem PD-L1 wyniósł 31% (14 z 45 pacjentów), 39% (20 z 51 pacjentów) i 40% (12 z 30 pacjentów).

CR w pierwszej linii wyniosła 2% (1 z 45 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, 4% (2 z 51 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem inhibitora PD-L1 + inhibitor VEGF i 7% (2 z 30 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych inhibitorem PD-L1.

Czas leczenia (DOT) w pierwszej linii leczenia wyniósł 8,3 mies. [95%CI: 3,7; 5,1 mies.] w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, 14,7 miesiąca [95%CI: 8,4; 16,1 mies.] w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem inhibitora PD-L1 + inhibitor VEGF i 8,3 mies. [95%CI: 5,5; 11,8 mies.] w grupie pacjentów leczonych inhibitorem PD-L1.

HR dla zgonu dla skojarzenia niwolumab + ipilimumab w porównaniu do inhibitora PD-L1 wyniósł 1,11 (95%CI: 0,32; 3,93; p=0,87).

HR dla zgonu dla skojarzenia inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF w porównaniu do inhibitora PD-L1 wyniósł 0,98 (95%CI: 0,24; 3,93; p=0,97).

Wyniki wykazały brak statystycznie istotnej różnicy pod względem ryzyka zgonu między leczeniem skojarzonym IO a leczeniem monoterapią inhibitorem PD-L1..

#### ❖ *Dudani 2019*

W czasie analizy 99 pacjentów przerwało pierwszą linię leczenia, 64 pacjentów rozpoczęło terapię drugiego rzutu, natomiast 40 pacjentów zmarło.

Mediana czasu obserwacji dla pacjentów nadal żyjących wynosiła 11,7 mies.

Wśród 154 możliwych do oceny pacjentów (82%), współczynnik odpowiedzi (RR) w pierwszej linii wyniosły 33% dla IOVE i 40% dla skojarzenia ipilimumab + niwolumab (różnica między grupami 7%, [95%CI: 8; 22%], p = 0,4).

Odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 2% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone IOVE i 5% pacjentów otrzymujących ipi-niw.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) wyniósł 14,3 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 10,2 mies. w grupie ipilimumab + niwolumab (p=0,2).

Czas do kolejnego leczenia (TNT) wyniósł 19,7 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 17,9 mies. w grupie ipilimumab + niwolumab (p=0,4).

Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach (p = 0,17).

Po skorygowaniu o czynniki ryzyka IMDC, HR dla TTF wyniósł 0,71 ([95%CI: 0,46; 1,12], p=0,14), HR dla TNT 0,65 ([95%CI: 0,38; 1,11], p=0,11) i HR dla zgonu 1,74 ([95%CI: 0,82; 3,68], p=0,14).

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tymi dwiema kohortami pod względem najlepszej odpowiedzi (p=0,3).

Ograniczając analizę do pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, nie odnotowano istotnej różnicy w RR pomiędzy grupami IOVE i ipi+niw (37% vs 35%, p=0,16).

Porównując IOVE i ipi+niw, TTF wyniósł 14,7 vs 8,5 mies. (p = 0,10), TNT wyniósł 15,4 mies. w porównaniu do 17,2 mies. (p=0,6), a OS nie został osiągnięty w obu grupach (p=0,3).

Wyniki były podobne przy ograniczeniu analizy do pacjentów z korzystnym rokowaniem (dane nieprzedstawione w publikacji).

## BEZPIECZEŃSTWO

#### ❖ badanie CheckMate 214

Ogólnie, 547 osób z grupy NIW+IPI oraz 535 osób z grupy SUN otrzymało leczenie i zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości wystąpiły u 514 z 547 os. w grupie NIW+IPI (94,0%) oraz u 521 z 535 os. w grupie SUN (97,4%). W grupie NIW+IPI odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, 3-4 stopnia ciężkości w porównaniu do grupy SUN – 47,3% vs 64,1%.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 121 osób (22,1%) w grupie NIW+IPI oraz u 69 pacjentów (12,9%) w grupie SUN.

Nie odnotowano nowych przypadków zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, od momentu pierwszej analizy danych, tzn.: 8 osób (1,5%) w grupie NIW+IPI w porównaniu do 4 pacjentów (0,7%) w grupie SUN.

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (jakiegokolwiek stopnia ciężkości i 3-4 stopnia ciężkości), w 6-miesięcznych interwałach, była zawsze niższa w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN.

Pozostałe wyniki w zakresie bezpieczeństwa (również dla krótszych okresów obserwacji) dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: leczenie skojarzone pembrolizumab + aksytynib (NCCN 2021, EAU 2020, ESMO 2020) oraz kabozantynib (NCCN 2021). Wytyczne PTU 2019 nie zalecają konkretnych schematów terapeutycznych w podziale na linie leczenia, jedynie wymieniają substancje wykorzystywane w leczeniu (wśród immunoterapii wymieniane są między innymi ipilimumab i niwolumab). Ponieważ kabozantynib jest zalecany tylko w jednym z opisanych dokumentów i w oparciu o dowody słabszej jakości, w niniejszym opracowaniu jako technologię alternatywną dla ocenianej przyjęto leczenie skojarzone pembrolizumab + aksytynib. Ponadto, wybór tej technologii potwierdza informacja przesłana w zleceniu MZ.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosków załączonych do zleceń MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, który oszacowano na 196 621,68 zł brutto.

Koszt 3-miesięcznej terapii technologią alternatywną, tj. leczeniem skojarzonym pembrolizumab+aksytynib wynosi: 184 307,28 zł brutto (na podstawie obwieszczenia MZ i dawkowania z ChPL Keytruda).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby 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. Założenia dotyczące liczebności populacji przyjęte w raporcie AWA OT.4331.54.2019 (Opdivo+Yervoy w leczeniu I linii RCC) nie uwzględniają sytuacji klinicznej pacjenta, którego dotyczy wniosek. Jak wskazano w zleceniach u pacjenta współistnieje rak gruczołu krokowego oraz nie wykonano u niego nefrektomii nerki prawej z guzem, co dyskwalifikuje pacjenta do leczenia w aktualnym programie lekowym. Prawdopodobnie taka sytuacja miałaby również miejsce w przypadku programu zaproponowanego w ww. raporcie (patrz Rozdz. 2).

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.08.2020, znak PLD.4530.2345.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 17.08.2020), 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 (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (10 ml)
- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (4 ml)

we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- leczenie I linii,
- dotychczasowe leczenie: operacyjne (nefrektomia lewostronna – 2007, adrenalektomia prawostronna – 2016, metastazektomie zmian w płucach – 2017, 2018), aktualnie w badaniu TK guz prawej nerki z meta do wątroby,
- pacjent ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego cT3aN0, stan po radioterapii, aktualnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej,
- ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym
- lek będzie stosowany w ramach terapii skojarzonej z ipilimumabem (osobne zlecenie),
- zgodnie z wpisem w wniosku jedyną alternatywną technologią medyczną w sytuacji pacjenta jest schemat pembrolizumab + aksytynib.

Pismem z dnia 14.08.2020, znak PLD.4530.2347.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 17.08.2020), 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: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z niwolumabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- leczenie I linii,
- dotychczasowe leczenie: operacyjne (nefrektomia lewostronna – 2007, adrenalektomia prawostronna – 2016, metastazektomie zmian w płucach – 2017, 2018), aktualnie w badaniu TK guz prawej nerki z meta do wątroby,
- pacjent ze współistniejącym rakiem gruczołu krokowego cT3aN0, stan po radioterapii, aktualnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej,
- ze względu na współistniejący nowotwór prostaty oraz niewykonaną nefrektomię nerki prawej z guzem pacjent nie kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym,
- lek będzie stosowany w ramach terapii skojarzonej z niwolumabem (zlecenie PLD.4530.2345.2020.1.AK),
- zgodnie z wpisem w wniosku jedyną alternatywną technologią medyczną w sytuacji pacjenta jest schemat pembrolizumab + aksytynib.

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



Dodatkowo, w dniu 27.08.2020 r. wystąpiono drogą elektroniczną do MZ z prośbą o przekazanie opinii konsultanta do przedmiotowych wniosków. W dniu 27.08.2020 r. otrzymano opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej załączoną do wniosków o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Opdivo oraz Yervoy we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia (zlecenia PLD.4530.2347.2020.1.AK oraz PLD.4530.2345.2020.1.AK).

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w leczeniu skojarzonym w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RPA 105/2019) lub ze wskazaniem na konieczność obniżenia kosztów terapii (SRP 107/2019).

Również w 2020 roku w Agencji oceniano niniejsze produkty lecznicze w terapii skojarzonej w szczególnym typie histologicznym RCC tj. we wskazaniu sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 102/2020, OPA 49/2020].

Zaproponowane we wniosku kryteria kwalifikacji do programu lekowego były zbliżone do aktualnie obowiązujących w tym programie lekowym, do leczenia niwolumabem w monoterapii w kolejnych liniach terapeutycznych. Prawdopodobnie pacjent, którego dotyczy wniosek nie zostałby zakwalifikowany do tak sformułowanego programu lekowego, ze względu na współistniejącego raka gruczołu krokowego.

Zaproponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmowały (kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie):

1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;
2. nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;
3. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki za wyjątkiem leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego prowadzonego lekami z innych grup niż immunologiczne inhibitory punktu końcowego;
4. stan sprawności  $\geq 70$  wg skali Karnofsky'ego;
5. obecność zmian możliwych do oceny wg kryteriów RECIST
6. pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC - potwierdzona obecność przynajmniej 1 z 6 wymienionych czynników ryzyka;
  - krótszy niż 12 miesięcy czas od ustalenia rozpoznania do chwili włączenia leczenia
  - stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego  $< 80$
  - stężenie hemoglobiny  $< \text{DGN}$
  - stężenie skorygowane wapnia w surowicy  $> 10 \text{ mg/dL}$  ( $2,5 \text{ mmol/l}$ )
  - liczba płytek  $> \text{GGN}$
  - liczba granulocytów obojętnochłonnych  $> \text{GGN}$
7. brak objawów klinicznych wskazujących na przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów do mózgu
8. nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego
9. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
10. niestosowanie systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (steroidy wziewne są dozwolone);
11. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
12. negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;
13. nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;
14. nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem lub niwolumabem z ipilimumabem;
15. nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu i ipilimumabu, jak np. przewlekła biegunka lub ostre zapalenie uchyłków;
16. brak przebytych poważnych zabiegów operacyjnych w okresie do 28 dni przed włączeniem leczenia

17. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
  - a. wyniki badań czynności wątroby
    - całkowite stężenie bilirubiny  $\leq 1,5 \times$  GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta)
    - aktywność AspAT/AlAT  $\leq 3 \times$  GGN ( $\leq 5 \times$  GGN w przypadku przerzutów do wątroby)
  - b. stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN lub klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 30$  mL/min
  - c. parametry morfologii krwi w opinii lekarza umożliwiające bezpieczną terapię;
18. nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;
19. nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazania do terapii niwolumabem i ipilimumabem;
20. wiek powyżej 18 roku życia.

[AWA OT.4331.54.2019]

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

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.

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

Tabela 1. 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, wielogniskowy	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.

[OT.4331.54.2019]

### 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.

[OT.4331.54.2019]

### 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), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl.

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

Tabela 2. 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

Skala IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) jest modyfikacją skali MSKCC i obejmuje ocenę 6 parametrów: stanu sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego < 80%, stężenia hemoglobiny, czasu od rozpoznania do wystąpienia przerzutów (< 1 roku), skorygowanego stężenia wapnia, liczby płytek krwi oraz liczby neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

[AWA OT.4331.54.2019]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące skutków następstw choroby lub stanu zdrowia z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję w trakcie realizacji innego zlecenia dotyczącego raka jasnokomórkowego nerki, tj. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia leczenia) w ramach RDTL (OT.422.53.2019). Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Zgodnie z opinią prof. Macieja Krzakowskiego „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”.

[OT.422.53.2019]

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Opdivo, ChPL Yervoy]

<p><b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/ml (10 ml)</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/ml (4 ml)</li> <li>Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 5 mg/ml</li> </ul>
<p><b>Wnioskowane wskazanie</b></p>	<p>zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona</p>
<p><b>Wskazania zarejestrowane</b></p>	<p><b>Opdivo</b> <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 ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. <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. <i>Niedrobnokomórkowy rak płuca</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. <i>Rak nerkowokomórkowy</i> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. <b>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</b> <i>Klasyczny chłoniak Hodgkina</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. <i>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</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. <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><b>Yervoy</b> <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 ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. <i>Rak nerkowokomórkowy</i> <b>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</b></p>
<p><b>Wnioskowane dawkowanie</b></p>	<p>Opdivo: 270 mg iv co 3 tygodnie Yervoy: 1 mg/kg m. c. co 3 tygodnie // 90 mg co 3 tygodnie</p>
<p><b>Droga podania</b></p>	<p>infuzja</p>
<p><b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b></p>	<p>3 miesiące</p>

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem on-label.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia skojarzonego ipilimumabem i niwolumabem zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ICD-10: C64)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Ipilimumab + niwolumab (I linia leczenia)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	nie dotyczy
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Metaanalizy badań RCT i CCT Badania RCT i CCT Badania obserwacyjne z grupą kontrolną	Przeglądy beletrystyczne Opisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- CheckMate 214 – randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące zastosowanie terapii skojarzonej (niwolumab+ipilimumab) z sunitynibem w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową,
- Monteiro 2020 – metaanaliza badań RCT
- Dudani 2019 – retrospektywna analiza pacjentów z bazy The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)
- Yip 2018 – retrospektywna analiza pacjentów z bazy IMDC

Tabela 6. Charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p><b>CheckMate 214</b> (Motzer 2018, Motzer 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Meyers Squibb Ono Pharmaceutical Co. Ltd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badania fazy III,</li> <li>wieloośrodkowe – liczba ośrodków: 175 (Europa, USA, Kanada, Ameryka Południowa, Korea Południowa, Tajwan, Australia),</li> <li>interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ faza indukująca: NIW iv 3 mg/kg przez 60 min + IPI iv 1 mg/kg przez 30 min. co 3 tyg. (4 dawki),</li> <li>✓ faza podtrzymująca: NIW iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg.,</li> </ul> </li> <li>komparator: SUN po 50 mg/dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy w 6 tyg. cyklu,</li> <li>okres obserwacji: najdłuższy dostępny okres obserwacji to minimum 42 miesiące (data odcięcia danych: 07.08.2019 r.). Pacjenci byli włączani do badania między 16.10.2014 r., a 23.02.2016 r.,</li> <li>hipoteza badawcza: superiority.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>zaawansowany rak nerkowokomórkowy z komponentą jasnokomórkową,</li> <li>wynik w skali Karnofsky'ego <math>\geq 70</math>,</li> <li>choroba mierzalna wg kryteriów RECIST.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w gr. NIW+IPI: 550 os. (w tym: 425 os. z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz 125 os. z korzystnym rokowaniem),</li> <li>w gr. SUN: 546 os. (w tym: 422 os. z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz 124 os. z korzystnym rokowaniem).</li> </ul> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci wcześniej nieleczeni.</li> </ul>

Tabela 7. Charakterystyka metaanalizy włączonej do przeglądu

Badanie	Metodyka	Badania
<p><b>Monteiro 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji w publikacji</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, ClinicalTrials.gov, the Cochrane Library (data wyszukiwania: 31 maja 2019 r.). Dodatkowe wyszukiwanie abstraktów the American Society of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology Genitourinary i European Society for Medical Oncology (od stycznia 2017 do czerwca 2019)</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane, prospektywne badania III fazy (hipoteza superiority);</li> <li>sunitynib w grupie kontrolnej</li> <li>leczenie w 1. linii</li> <li>rak jasnokomórkowy nerkowokomórkowy z przerzutami</li> <li>publikacje w j. angielskim</li> </ul> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I-rzędowy: OS</li> <li>II-rzędowy: PFS, ORR</li> </ul>	<p>Do analizy ilościowej włączono 4 badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CheckMate 214 (ipilimumab+niwolumab vs sunitynib)</li> <li>Keynote 426 (pembrolizumab+aksytynib vs sunitynib)</li> <li>JAVELIN Renal 101 (awelumab+aksytynib vs sunitynib)</li> <li>IMmotion 151 (atezolizumab+bewacyzumab vs sunitynib)</li> </ul> <p>Autorzy przeprowadzili porównania pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej, gdzie ramię referencyjne stanowił sunitynib</p>

Tabela 8. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p><b>Yip 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektywna analiza danych z bazy IMDC</li> <li>dane dotyczące 9 136 pacjentów z 38 ośrodków onkologicznych (Kanada, Stany Zjednoczone, Dania, Grecja, Korea Południowa, Australia, Nowa Zelandia, Japonia, Singapur, Belgia i Włochy).</li> <li>dane zostały zebrane w okresie od 2005 do 1 kwietnia 2018 r.</li> <li>włączano pacjentów z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym mRCC którzy byli leczeni inhibitorami punktów kontrolnych.</li> <li>pacjenci mogli otrzymać terapię w pierwszej, drugiej, trzeciej lub czwartej linii.</li> <li>pacjentów leczonych niwolumabem w drugiej, trzeciej i czwartej linii włączono w celu zmniejszenia heterogeniczności populacji pacjentów.</li> <li>włączono pacjentów leczonych niwolumabem i ipilimumabem, monoterapią lekami PD-1 lub inhibitorami PD-L1 i leczeniem skojarzonym inhibitorem VEGF i inhibitorem PD-L1.</li> </ul> <p><u>Interwencje analizowane w ramach 1. linii leczenia:</u> Grupa A: Ipilimumab+Niwolumab Grupa B: PD-L1+VEGF Grupa C: PD-L1</p> <p>W publikacji nie podano informacji nt. dawkowania</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: N=49 Grupa B: N=72 Grupa C: N=51</p>
<p><b>Dudani 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektywna analiza danych z bazy IMDC</li> <li>dane z 38 ośrodków z udziałem 10 007 pacjentów z mRCC.</li> <li>dane obejmują okres od 2005 do 31 grudnia 2018 roku.</li> <li>włączono pacjentów z jasnokomórkowym lub nie-jasnokomórkowym mRCC leczonych pierwszą linią ipi-niw lub jakąkolwiek kombinacją IOVE.</li> <li>zezwolono również na udział pacjentów leczonych w ramach badania klinicznego.</li> </ul> <p><u>Interwencje:</u> Grupa A: IOVE. Grupa B: Ipilimumab+Niwolumab</p> <p>W publikacji nie podano informacji nt. dawkowania</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: N=113 Grupa B: N=75</p>
<p><u>Skróty:</u> IOVE – terapia immuno-onkologiczna + inhibitor VEGF (ang. immuno-oncology vascular endothelial growth factor [VEGF])</p>		

Zidentyfikowano następujące ograniczenia włączonych badań:

- badanie CheckMate 214 jest badaniem rejestracyjnym niemniej jednak interwencja, z którą porównywana jest oceniana technologia (niwolumab+ipilimumab) nie stanowi komparatora,
- w badaniu CheckMate 214 pacjenci z grupy NIW+IPI przyjmowali NIW+IPI w 4 dawkach co 3 tyg., a następnie w fazie podtrzymującej otrzymywali sam niwolumab, natomiast wnioskuje się o 3 miesięczną terapię zarówno dla niwolumabu, jak i ipilimumabu.
- badanie Dudani 2019: retrospektywny charakter badania, mała liczebność wielkość próby i ograniczony czas trwania obserwacji, brak szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa
- badane Yip 2018: potencjalny błąd selekcji (w celu ograniczenia tego błędu zastosowano konsekwentny dobór pacjentów).
- metaanaliza Monteiro 2020: porównania pośrednie, brak wyników dla wskaźnika odpowiedzi (np. odpowiedź całkowita lub częściowa) i czasu trwania odpowiedzi, nieuwzględnienie w analizie biomarkerów, takich jak ekspresja liganda programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), brak oceny profilu bezpieczeństwa

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

##### ❖ badanie CheckMate 214

Analiza skuteczności została przeprowadzona wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, populacji ITT (jakiegokolwiek rokowanie) oraz wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem.

W okresie obserwacji, który trwał minimum 42 miesiące 60 z 547 pacjentów (11%) w grupie NIW+IPI oraz 27 z 535 pacjentów (5%) w grupie SUN kontynuowało terapię.

Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego wyniosła 43,6 miesiąca w grupie NIW+IPI oraz 32,3 miesiące w grupie SUN (mediana dla całej populacji wyniosła 39,3 miesiące).

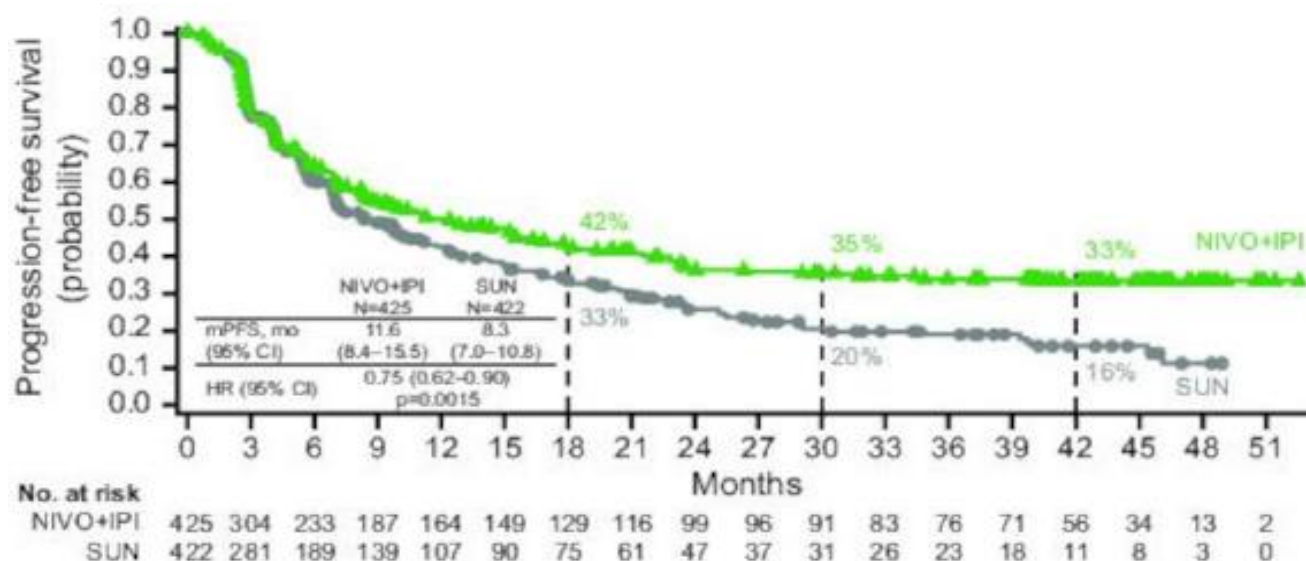
Mediana czasu trwania leczenia (odstęp międzykwartyłowy) wyniosła 7,9 miesiąca (zakres: 2,1-21,8) w grupie NIW+IPI oraz 7,8 miesiąca (zakres: 3,5-19,6) w grupie SUN. Pacjenci w grupie NIW+IPI otrzymali 14,0 (zakres: 1-114) dawek (mediana) niwolumababu oraz 4,0 (zakres: 1-4) dawek (mediana) ipilimumabu.

Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania, 51,8% (285 z 550 os.) w grupie NIW+IPI oraz 64,1% (350 z 546 os.) w grupie SUN otrzymało leczenie kolejnej linii.

#### Przeżycie wolne od progresji choroby

W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie większą korzyść stosowania NIW+IPI nad SUN (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90]). Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 33% w grupie NIW+IPI oraz 16% w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

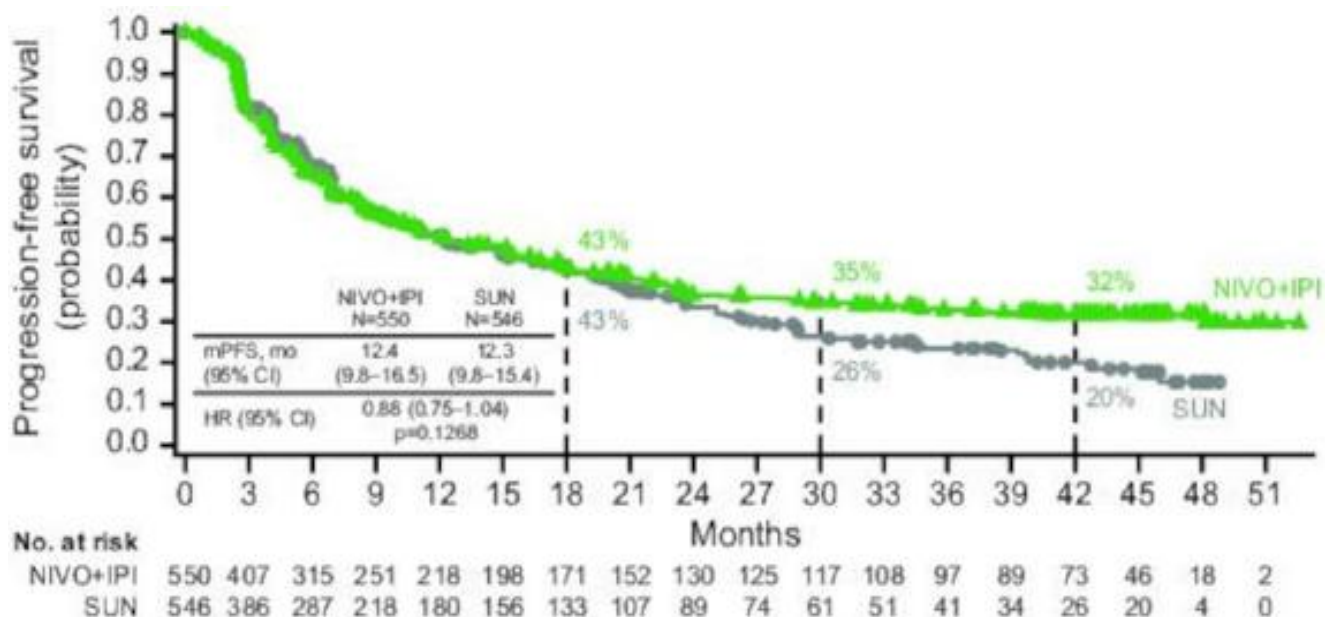


Rycina 1. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależny komitet badaczy – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem

W populacji ITT ewidentna różnica pomiędzy krzywymi dla przeżycia wolnego od progresji choroby w porównywanych grupach jest widoczna od około 24 miesiąca (HR=0,88 [95%CI: 0,75; 1,04]). Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 32% w grupie NIW+SUN oraz 20% w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

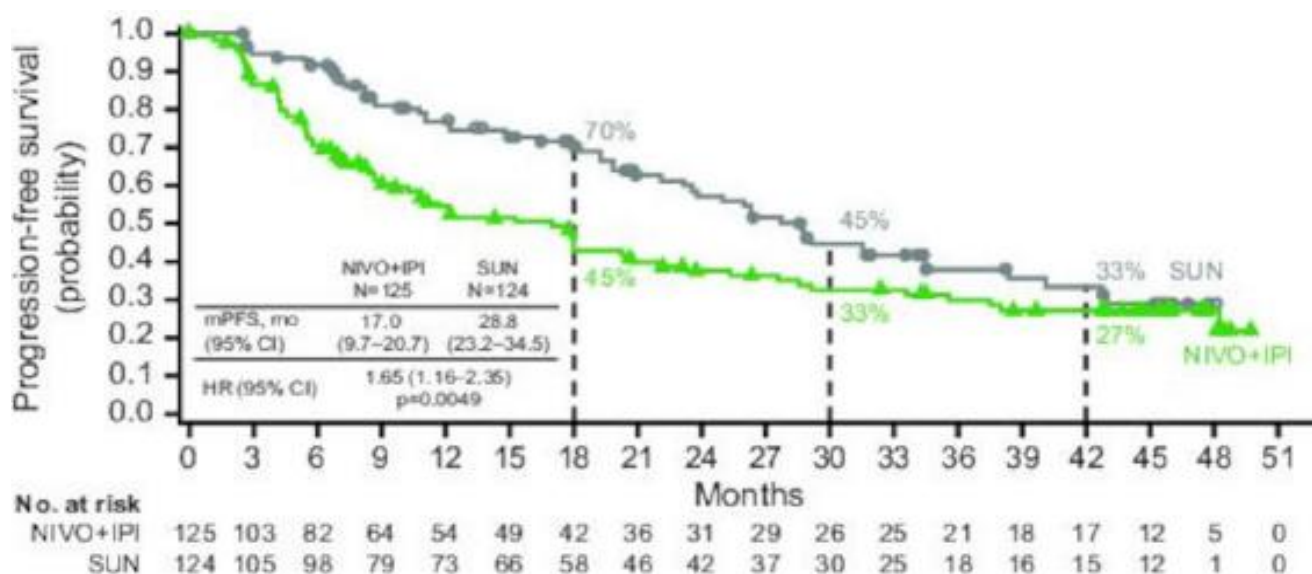




Rycina 2. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależny komitet badaczy – populacja ITT

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem stosowanie NIW+IPI wiązało się z istotnie statystycznie gorszymi wynikami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do SUN (HR=1,65 [95%CI: 1,16; 2,35]). Prawdopodobieństwo osiągnięcia 42-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 27% w grupie NIW+IPI oraz 33% w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 3. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależny komitet badaczy – pacjenci z korzystnym rokowaniem

W momencie odcięcia danych 48 ze 125 pacjentów z korzystnym rokowaniem w grupie NIW+IPI oraz 67 ze 124 pacjentów w grupie SUN było wolnych od progresji choroby. Natomiast 8 ze 124 pacjentów w grupie NIW+IPI oraz 11 ze 119 pacjentów w grupie SUN było w dalszym ciągu leczonych.

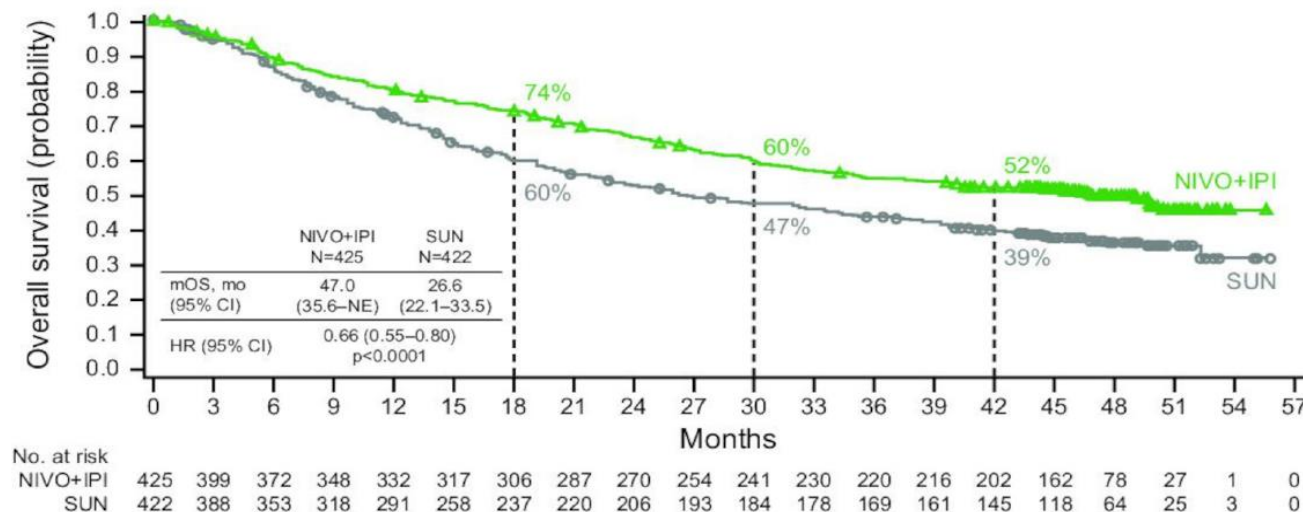
Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby dla krótszego okresu obserwacji dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.



### Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,80]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosło 52% w grupie NIW+IPI oraz 39% w grupie SUN.

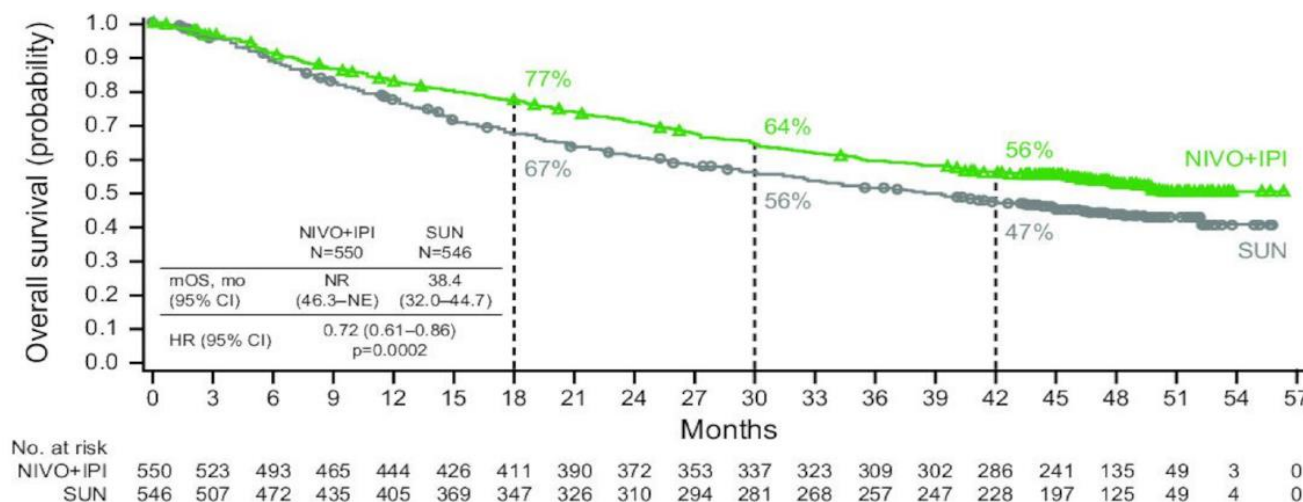
Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 4. Przeżycie całkowite – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem

W populacji ITT również odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,72 [95%CI: 0,61; 0,86]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosło 56% w grupie NIW+IPI oraz 47% w grupie SUN.

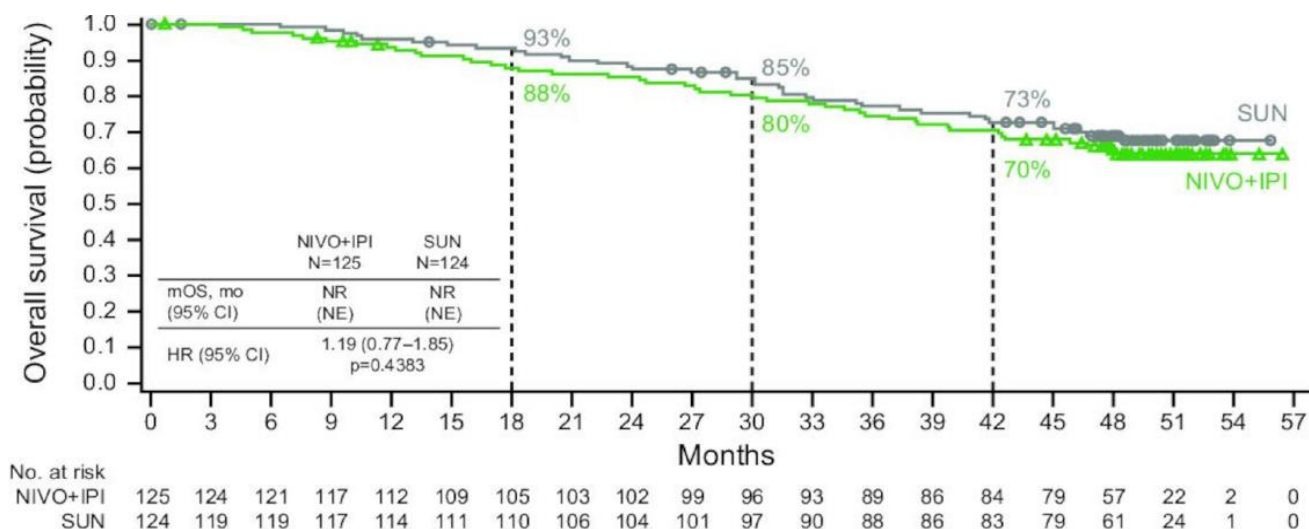
Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 5. Przeżycie całkowite – populacja ITT

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem stosowanie mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Odnotowano nieistotnie statystycznie większe ryzyko zgonu w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN (HR=1,19 [95%CI: 0,77; 1,85]). Prawdopodobieństwo 42-miesięcznego przeżycia całkowitego było porównywalne pomiędzy NIW+IPI, a SUN (odpowiednio, 70% vs 73%).

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 6. Przeżycie całkowite – pacjenci z korzystnym rokowaniem

Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego dla krótszego okresu obserwacji dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

#### Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywna odpowiedź na leczenie, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, wyniosła 42,1% [95%CI; 37,4; 47,0] w grupie NIW+IPI w porównaniu do 26,3% [95%CI: 22,2; 30,8] w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Obiektywna odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależny komitet radiologów

Ocena odpowiedzi na leczenie	Pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem		Populacja ITT		Pacjenci z korzystnym rokowaniem	
	NIW+IPI (N=425)	SUN (N=422)	NIW+IPI (N=550)	SUN (N=546)	NIW+IPI (N=125)	SUN (N=124)
ORR, % [95%CI]	42,1 [37,4; 47,0]	26,3 [22,2; 30,8]	39,1 [35,0; 43,3]	32,6 [28,7; 36,7]	28,8 [21,1; 37,6]	54,0 [44,9; 63,0]
	p<0,0001		p=0,0190		p<0,0001	
Najlepsza odpowiedź na leczenie	CR	10,1	10,7	2,4	12,8	5,6
	PR	32,0	24,9	28,4	30,2	16,0
	SD	30,6	44,3	35,8	41,6	53,6
	PD	19,8	17,3	18,2	14,5	12,8
	b.d.	7,5	12,1	6,9	11,4	4,8
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (IQR), miesiące	N=179 2,8 [2,7; 3,3]	N=111 3,6 (2,8; 5,6)	N=215 2,8 (2,7; 4,0)	N=178 4,0 (2,8; 5,8)	N=36 2,8 (2,7; 4,3)	N=67 4,2 (2,8; 7,2)
Trwająca odpowiedź na leczenie	121 (67,6)	58 (52,3)	146 (67,9)	94 (52,8)	25 (69,4)	36 (53,7)
Trwająca odpowiedź na leczenie (pacjenci z CR)	N=43 36 (83,7)	N=6 6 (100,0)	N=59 51 (86,4)	N=13 12 (92,3)	N=16 15 (93,8)	N=7 6 (85,7)
Trwająca odpowiedź na leczenie (pacjenci z PR)	N=136 85 (62,5)	N=105 52 (49,5)	N=156 95 (60,9)	N=165 82 (49,7)	N=20 10 (50,0)	N=60 30 (50,0)

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio, 10,1% vs 1,4%). Podobne wyniki osiągnięto w przypadku oceny badacza: obiektywna odpowiedź na leczenie (42,4% vs 29,4%), odpowiedź całkowita (12,2% vs 1,4%).

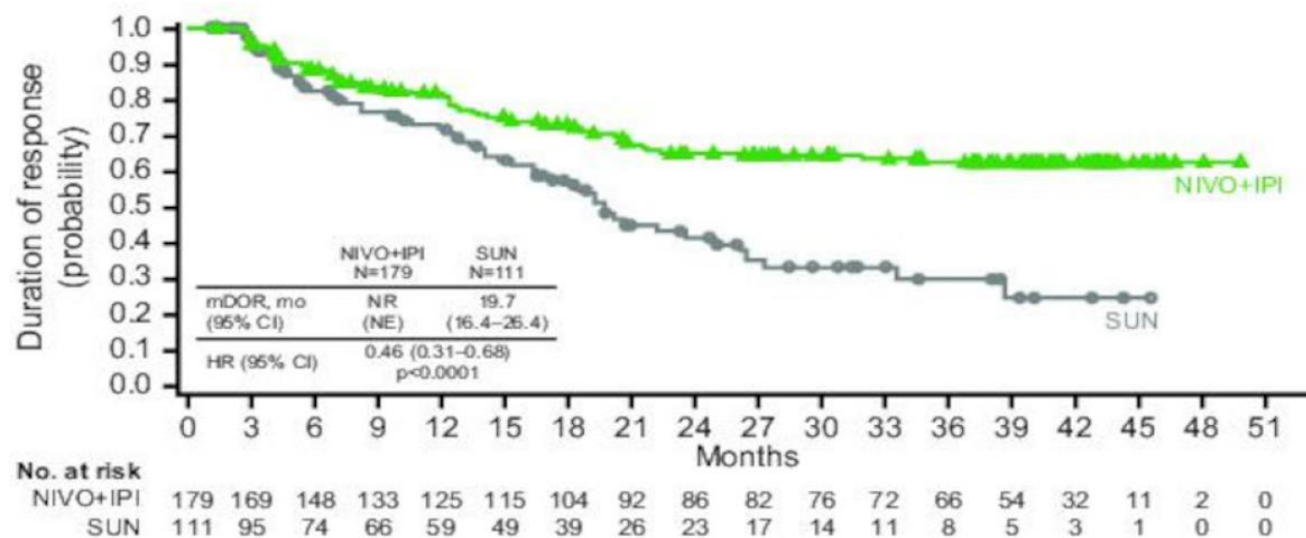
Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Potwierdzona przez badacza obiektywna odpowiedź na leczenie – podział na pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, populację ITT oraz pacjentów z korzystnym rokowaniem

Punkt końcowy		NIW+IPI Pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (N=425)	NIW+IPI Populacja ITT (N=550)	NIW+IPI Pacjenci z korzystnym rokowaniem (N=125)
ORR, % [95%CI]		42,4 (37,6; 47,2)	41,6 (37,5; 45,9)	39,2 (30,6; 48,3)
Najlepsza odpowiedź na leczenie	CR	12,2	11,3	8,0
	PR	30,1	30,4	31,2
	SD	25,6	29,8	44,0
	PD	24,9	22,0	12,0
	b.d.	7,1	6,5	4,8
Punkt końcowy		SUN Pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (N=425)	SUN Populacja ITT (N=550)	SUN Pacjenci z korzystnym rokowaniem (N=125)
ORR, % [95%CI]		29,4 (25,1; 34,0)	34,1 (30,1; 38,2)	50,0 (40,9; 59,1)
Najlepsza odpowiedź na leczenie	CR	1,4	2,2	4,8
	PR	28,0	31,9	45,2
	SD	41,0	40,5	38,7
	PD	19,2	15,9	4,8
	b.d.	10,4	9,5	6,5

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas jej trwania.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 9 oraz na rycinie poniżej.



Rycina 7. Czas trwania odpowiedzi – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem

Wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 36 z 43 pacjentów (83,7%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 85 ze 136 pacjentów (62,5%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

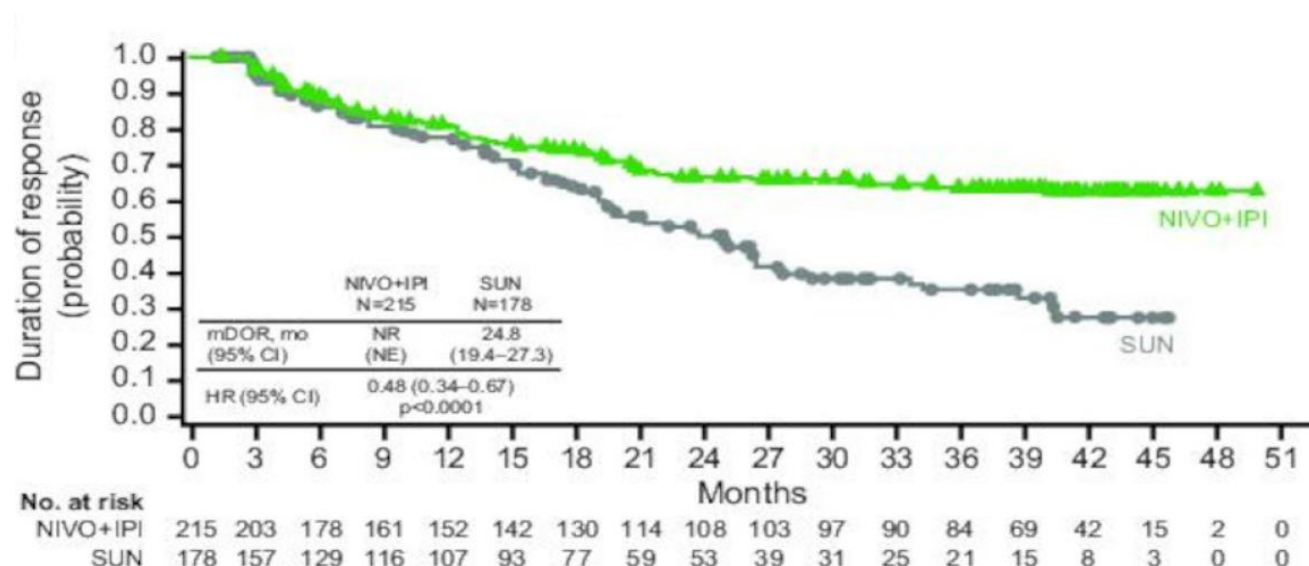
Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 9.

W populacji ITT obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 39,1% [95%CI: 35,0; 43,3] pacjentów w grupie NIW+IPI oraz u 32,6% [95%CI: 28,7; 36,7] pacjentów w grupie SUN. Całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio: 10,7% vs 2,4%). Podobne wyniki osiągnięto w przypadku oceny badacza.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach 9 i 10.

W populacji ITT w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas jej trwania.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 9 oraz na rycinie poniżej.



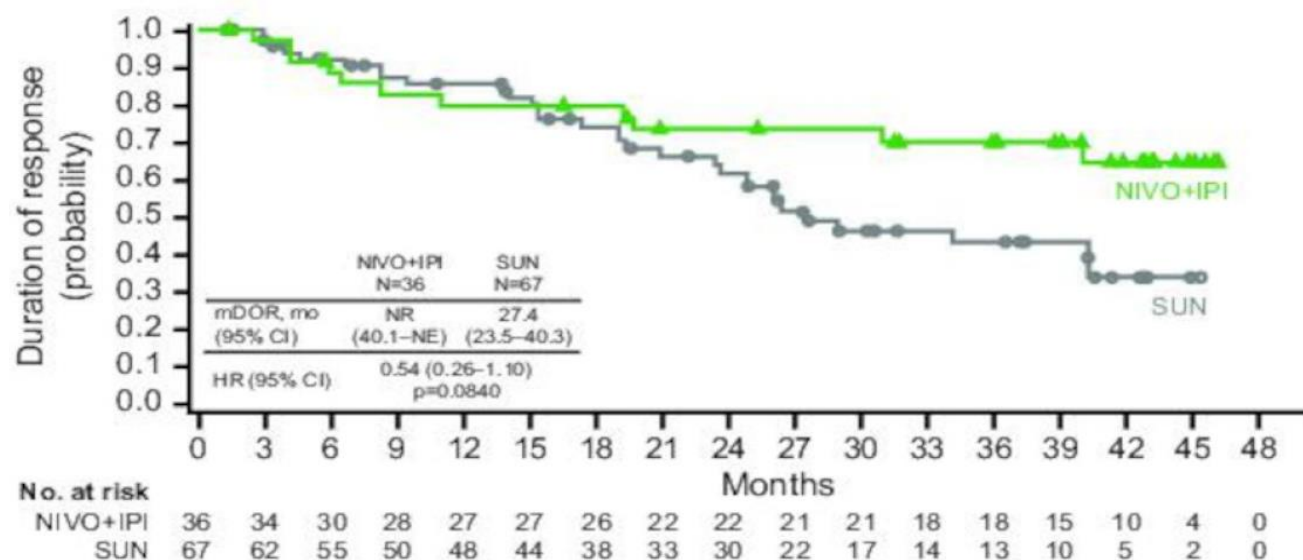
Rycina 8. Czas trwania odpowiedzi – populacja ITT

W populacji ITT, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 51 z 59 pacjentów (86,4%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 95 ze 156 pacjentów (60,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast w grupie SUN, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 12 z 13 pacjentów (92,3%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 82 ze 165 pacjentów (49,7%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 9.

W populacji pacjentów z korzystnym rokowaniem obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 28,8% [95%CI: 21,1; 37,6] pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 54,0% [95%CI: 44,9; 63,0] pacjentów w grupie SUN. Nie mniej jednak, całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio, 12,8% vs 5,6%). Ponadto, w grupie NIW+IPI mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (DOR=NR [95%CI: 40,1; n.o.], a w grupie SUN wyniosła 27,4 miesiące [95%CI: 23,5; 40,3].

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 9 oraz na rycinie poniżej.



Rycina 9. Czas trwania odpowiedzi – pacjenci z korzystnym rokowaniem

Wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 15 z 16 pacjentów (93,8%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 10 z 20 pacjentów (50,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 9.



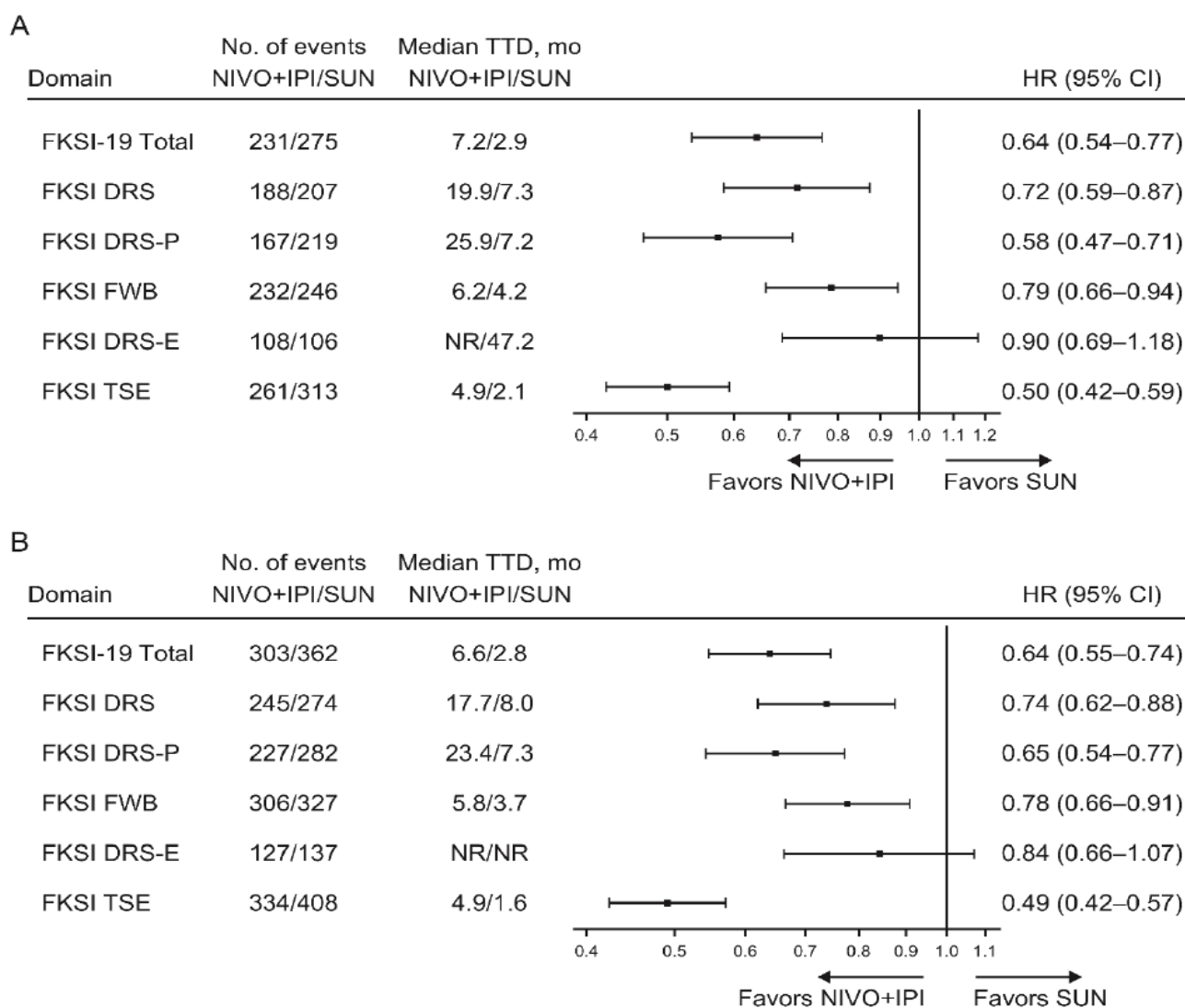
Wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla krótszego okresu obserwacji dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

### Jakość życia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Motzer 2020 (dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania CheckMate 214), odnotowana została przewaga NIW+IPI nad SUN w zakresie korzyści związanych z jakością życia u osób z rakiem nerki, mierzonej za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (ang. Functional Assessment Symptom Index-19).

Analiza czasu do pogorszenia się wyników uzyskiwanych za pomocą kwestionariusza FKSI-19 (wynik całkowity) wykazała, że NIW+IPI istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko pogorszenia jakości życia w porównaniu do SUN: wśród pacjentów z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (HR=0,64 [95%CI: 0,54; 0,77]) oraz w populacji ITT (HR=0,64 [95%CI: 0,55; 0,74]). Podobnie, ryzyko to było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN w zakresie domen takich jak: objawy związane z chorobą, objawy fizyczne związane z chorobą, skutki uboczne związane z leczeniem oraz dobrostan czynnościowy.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 10. Czas do potwierdzenia pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza FKSI-19; A – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem; B – populacja ITT

Pozostałe wyniki w zakresie jakości życia dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

### Dodatkowe informacje

Spośród 59 pacjentów z grupy NIW+IPI, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie, 20 pacjentów (33,9%) w dalszym ciągu pozostawało na terapii, 28 pacjentów (47,5%) przerwało leczenie, bez dalszej terapii sekwencyjnej, a 11 pacjentów (18,6%) przerwało leczenie i kontynuowało terapię sekwencyjną. Wśród wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie, mediana czasu do jej osiągnięcia wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 0,9; 9,8), a mediana czasu jej trwania nie została osiągnięta przez pacjentów przyjmujących NIW+IPI. Wśród 20 pacjentów leczonych zgodnie z protokołem mediana trwania leczenia zastosowanego w badaniu wyniosła 47,5 miesiąca (zakres: 40,5; 53,2).

## **BEZPIECZEŃSTWO**

### ❖ **badanie CheckMate 214**

Ogólnie, 547 osób z grupy NIW+IPI oraz 535 osób z grupy SUN otrzymało leczenie i zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości wystąpiły u 514 z 547 os. w grupie NIW+IPI (94,0%) oraz u 521 z 535 os. w grupie SUN (97,4%). W grupie NIW+IPI odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, 3-4 stopnia ciężkości w porównaniu do grupy SUN – 47,3% vs 64,1%.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem oraz poszczególne**

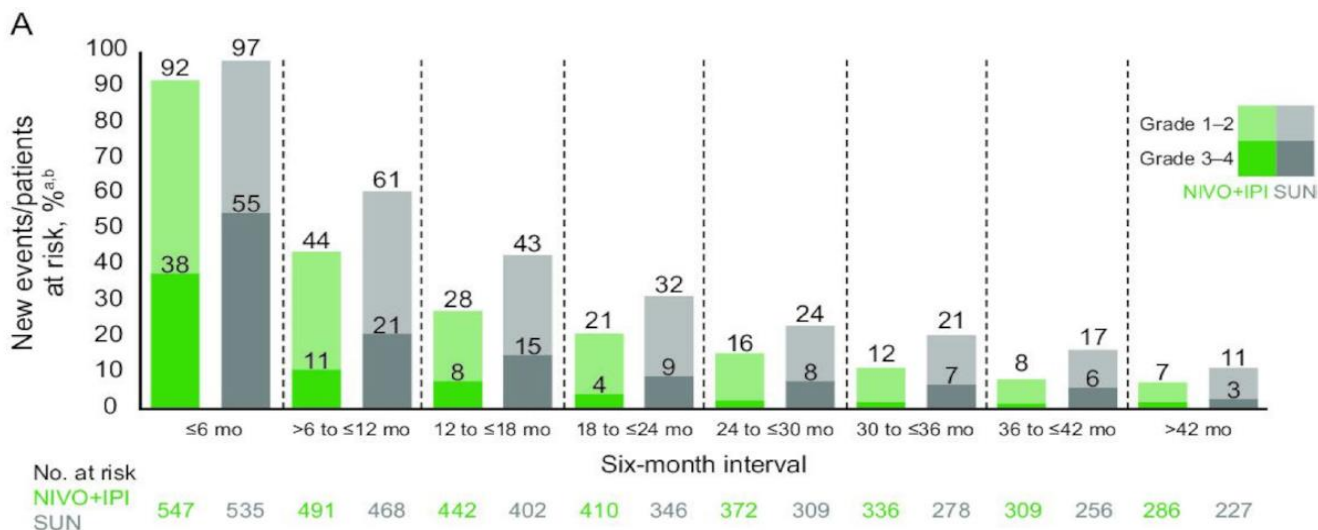
Zdarzenie niepożądane	N (%)			
	NIW+IPI (N=547)		SUN (N=535)	
	Jakikolwiek stopień ciężkości	3-4 stopień ciężkości	Jakikolwiek stopień ciężkości	3-4 stopień ciężkości
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem</b>	514 (94,0)	259 (47,3)	521 (97,4)	343 (64,1)
<b>Zmęczenie</b>	208 (38,0)	24 (4,4)	266 (49,7)	52 (9,7)
<b>Świąd</b>	160 (29,3)	3 (0,5)	49 (9,2)	0
<b>Biegunka</b>	155 (28,3)	21 (3,8)	284 (53,1)	31 (5,8)
<b>Wysypka</b>	124 (22,7)	9 (1,6)	70 (13,1)	0
<b>Nudności</b>	110 (20,1)	8 (1,5)	207 (38,7)	7 (1,3)
<b>Podwyższony poziom lipazy</b>	93 (17,0)	58 (10,6)	61 (11,4)	36 (6,7)
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	89 (16,3)	2 (0,4)	141 (26,4)	1 (0,2)
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	76 (13,9)	7 (1,3)	135 (25,2)	6 (1,1)
<b>Astenia</b>	74 (13,5)	10 (1,8)	93 (17,4)	13 (2,4)
<b>Wymioty</b>	61 (11,2)	4 (0,7)	115 (21,5)	10 (1,9)
<b>Anemia</b>	36 (6,6)	3 (0,5)	84 (15,7)	23 (4,3)
<b>Zaburzenia smaku</b>	26 (4,8)	0	118 (22,1)	1 (0,2)
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	25 (4,6)	0	151 (28,2)	14 (2,6)
<b>Niestrawność</b>	16 (2,9)	0	97 (18,1)	0
<b>Zapalenie błon śluzowych</b>	15 (2,7)	1 (0,2)	154 (28,8)	15 (2,8)
<b>Nadciśnienie</b>	12 (2,2)	4 (0,7)	220 (41,1)	91 (17,0)
<b>Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa</b>	6 (1,1)	1 (0,2)	233 (43,6)	50 (9,3)
<b>Trombocytopenia</b>	3 (0,5)	0	96 (17,9)	23 (4,3)
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia</b>	121 (22,1)	84 (15,4)	69 (12,9)	39 (7,3)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 121 osób (22,1%) w grupie NIW+IPI oraz u 69 pacjentów (12,9%) w grupie SUN.

Nie odnotowano nowych przypadków zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, od momentu pierwszej analizy danych, tzn.: 8 osób (1,5%) w grupie NIW+IPI w porównaniu do 4 pacjentów (0,7%) w grupie SUN.

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) i 3-4 stopnia ciężkości), w 6-miesięcznych interwałach, była zawsze niższa w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.



Rycina 11. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (jakiegokolwiek stopnia ciężkości; 3-4 stopnia ciężkości) – NIW+IPI vs SUN

Pozostałe wyniki w zakresie bezpieczeństwa (również dla krótszych okresów obserwacji) dostępne są w AWA nr OT.4331.54.2019.

## **SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA**

### *Yip 2018*

W pierwszej linii leczenia 28% (49 z 172 pacjentów), 42% (72 ze 172 pacjentów) i 30% (51 172 pacjentów) pacjentów było leczonych odpowiednio: skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, skojarzeniem inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF i inhibitorem PD-L1.

W pierwszej linii leczenia, ORR u pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, inhibitorem PD-L1 plus inhibitor VEGF i inhibitorem PD-L1 wyniósł 31% (14 z 45 pacjentów), 39% (20 z 51 pacjentów) i 40% (12 z 30 pacjentów).

CR w pierwszej linii wyniosła 2% (1 z 45 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, 4% (2 z 51 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem inhibitora PD-L1 + inhibitor VEGF i 7% (2 z 30 pacjentów) w grupie pacjentów leczonych inhibitorem PD-L1.

Czas leczenia (DOT) w pierwszej linii leczenia wyniósł 8,3 mies. [95%CI: 3,7; 5,1 mies.] w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, 14,7 miesiąca [95%CI: 8,4; 16,1 mies.] w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem inhibitora PD-L1 + inhibitor VEGF i 8,3 mies. [95%CI: 5,5; 11,8 mies.] w grupie pacjentów leczonych inhibitorem PD-L1 (Tabela 12).

HR dla zgonu dla skojarzenia niwolumab + ipilimumab w porównaniu do inhibitora PD-L1 wyniósł 1,11 (95%CI: 0,32; 3,93; p=0,87).

HR dla zgonu dla skojarzenia inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF w porównaniu do inhibitora PD-L1 wyniósł 0,98 (95%CI: 0,24; 3,93; p=0,97).

Wyniki wykazały brak statystycznie istotnej różnicy pod względem ryzyka zgonu między leczeniem skojarzonym IO a leczeniem monoterapią inhibitorem PD-L1.



Tabela 12. Wyniki dla 1. linii leczenia w badaniu retrospektywnym Yip 2018

Punkt końcowy	IPI+NIW (N=49)	PD-L1+VEGF (N=72)	PD-L1 (N=51)
Najlepsza odpowiedź			
ORR	14/45 (31%)	20/51 (39%)	12/30 (40%)
CR	1/45 (2%)	2/51 (4%)	2/30 (7%)
PR	13/45 (29%)	18/51 (35%)	10/30 (33%)
SD	23/45 (51%)	30/51 (59%)	13/30 (43%)
PD	13/45 (29%)	1/51 (2%)	5/30 (17%)
Czas leczenia (95%CI), mies	8,3 (3,7; 15,1)	14,7 (8,4; 16,1)	8,3 (5,5; 11,8)
Mediana okresu „follow-up”, mies.	22,1	11,2	8,3
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); HR - hazard względny (ang. hazard ratio); IO – terapia immuno-onkologiczna (ang. immuno-oncology); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); PD-L1 - ligand dla receptora zaprogramowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor).			

*Dudani 2019*

W czasie analizy 99 pacjentów przerwało pierwszą linię leczenia, 64 pacjentów rozpoczęło terapię drugiego rzutu, natomiast 40 pacjentów zmarło.

Mediana czasu obserwacji dla pacjentów nadal żyjących wynosiła 11,7 mies.

Wśród 154 możliwych do oceny pacjentów (82%), współczynnik odpowiedzi (RR) w pierwszej linii wyniósł 33% dla IOVE i 40% dla skojarzenia ipilimumab + niwolumab (różnica między grupami 7%, [95%CI: 8; 22%],  $p = 0,4$ ).

Odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 2% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone IOVE i 5% pacjentów otrzymujących ipi-niw.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) wyniósł 14,3 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 10,2 mies. w grupie ipilimumab + niwolumab ( $p=0,2$ ).

Czas do kolejnego leczenia (TNT) wyniósł 19,7 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 17,9 mies. w grupie ipilimumab + niwolumab ( $p=0,4$ ).

Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach ( $p = 0,17$ ; Ryc. 12 i 13).

Po skorygowaniu o czynniki ryzyka IMDC, HR dla TTF wyniósł 0,71 ([95%CI: 0,46; 1,12],  $p=0,14$ ), HR dla TNT 0,65 ([95%CI: 0,38; 1,11],  $p=0,11$ ) i HR dla zgonu 1,74 ([95%CI: 0,82; 3,68],  $p=0,14$ ).

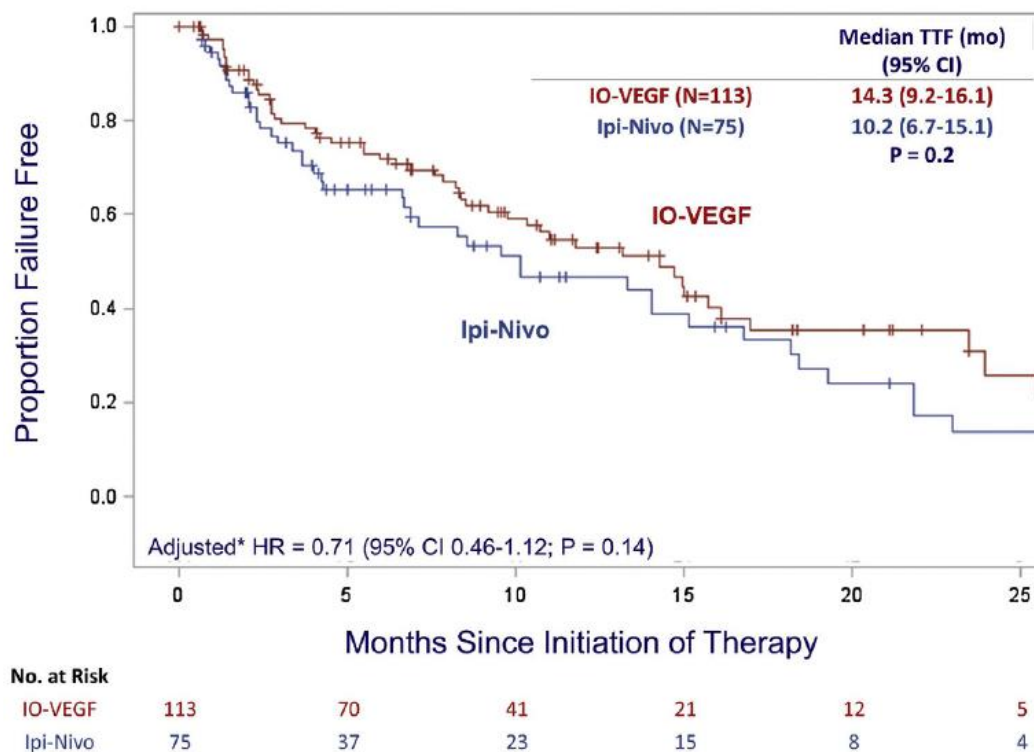
Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tymi dwiema kohortami pod względem najlepszej odpowiedzi ( $p=0,3$ ).

Wyniki leczenia pierwszego rzutu zamieszczono w tabeli 13.

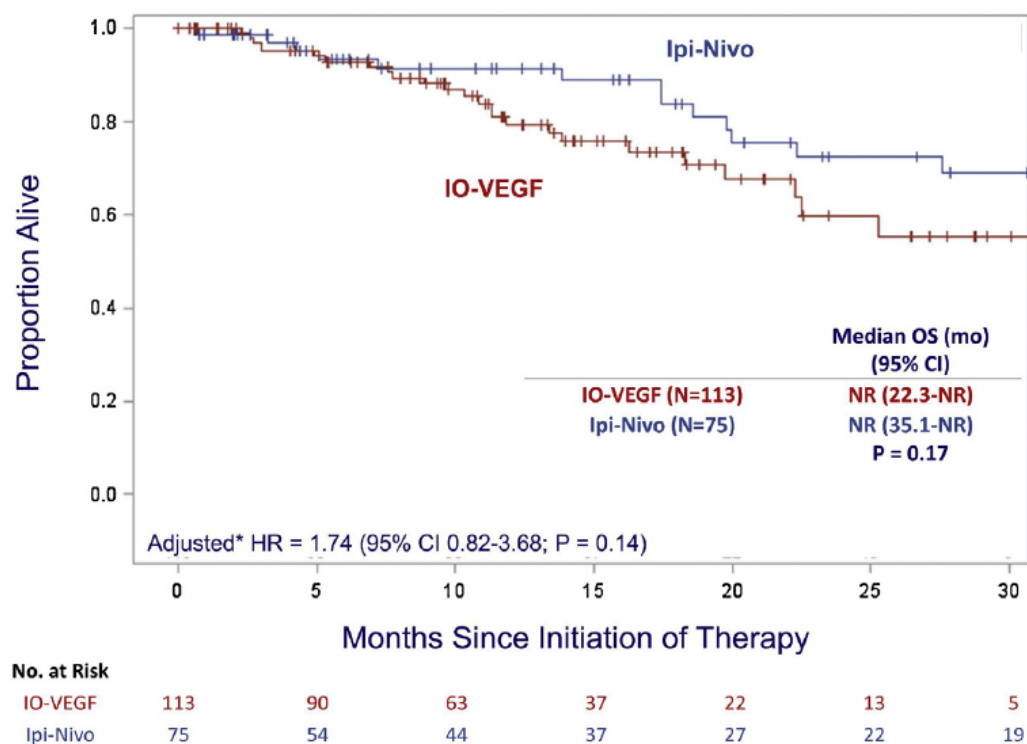
Ograniczając analizę do pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, nie odnotowano istotnej różnicy w RR pomiędzy grupami IOVE i ipi+niw (37% vs 35%,  $p=0,16$ ).

Porównując IOVE i ipi+niw, TTF wyniósł 14,7 vs 8,5 mies. ( $p = 0,10$ ), TNT wyniósł 15,4 mies. w porównaniu do 17,2 mies. ( $p=0,6$ ), a OS nie został osiągnięty w obu grupach ( $p=0,3$ ).

Wyniki były podobne przy ograniczeniu analizy do pacjentów z korzystnym rokowaniem (dane nieprzedstawione w publikacji).



Rycina 12. Czas do niepowodzenia leczenia skojarzonego 1-liniowego.



Rycina 13. Przeżycie całkowite dla leczenia skojarzonego 1-liniowego.

Tabela 13. Wyniki dla 1. linii leczenia w badaniu retrospektywnym Dudani 2019

Punkt końcowy	IOVE (N=113)	IPI+NIW (N=75)	p-value
Współczynnik odpowiedzi (RR) [%]	33	40	0,4
Najlepsza odpowiedź			0,3
CR	2/91 (2%)	3/63 (5%)	
PR	28/91 (31%)	22/63 (35%)	
SD	52/91 (57%)	27/63 (43%)	
PD	9/91 (10%)	11/63 (17%)	
TTF [mies.]	14,3	10,2	0,2
TNT [mies.]	19,7	17,9	0,4
OS [mies.]	NO	NO	0,17
Skorygowany* HR (IOVE vs ipi+niw)			
TTF	0,71 (0,46-1,12)		0,14
TNT	0,65 (0,38-1,11)		0,11
OS	1,74 (0,82-3,68)		0,14

Skróty:  
 CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); IMDC - The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
 IOVE - terapia immuno-onkologiczna + inhibitor VEGF (ang. immuno-oncology vascular endothelial growth factor [VEGF]); NO – nie osiągnięto; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); TNT – czas do kolejnego leczenia (ang. time to next treatment); TTF – czas do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure)  
 \*skorygowany dla czynników ryzyka IMDC

## Metaanaliza sieciowa Monteiro 2020

### Wyniki dla populacji ITT

#### Przeżycie całkowite

Wyniki przeżycia dla populacji ITT oparto na 982 pacjentach z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. W pośrednim porównaniu ipi+niw vs pem+aks, nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między 2 schematami (HR 1,34 [95%CrI: 0,92; 1,97]).

Biorąc pod uwagę wyniki bezpośrednich porównań z sunitynibem, w rankingu dla OS pem+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 90%).

Ranking jest szczegółowo przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ranking OS dla populacji ITT

Supplemental Table 3 Ranking of Overall Survival for ITT Population					
Rank	Atezo + Bev, %	Avelu + Axi, %	Ipi + Nivo, %	Pembro + Axi, %	Sunitinib, %
1	0.0	4.0	6.0	90.0 <sup>a</sup>	0.0
2	1.0	28.0	63.0 <sup>a</sup>	8.0	0.0
3	18.0	48.0 <sup>a</sup>	30.0	2.0	2.0
4	57.0 <sup>a</sup>	13.0	2.0	0.0	28.0
5	23.0	7.0	0.0	0.0	70.0 <sup>a</sup>

Abbreviations: Atezo = atezolizumab; Avelu = avelumab; Axi = axitinib; Bev = bevacizumab; Ipi = ipilimumab; ITT = intention to treat; Nivo = nivolumab; Pembro = pembrolizumab.  
<sup>a</sup>Best result.

#### Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Biorąc pod uwagę pośrednie porównania dotyczące PFS wszystkich schematów eksperymentalnych, nie znaleziono istotnych różnic. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu PFS, awe+aks i pem+aks mogą być najskuteczniejszymi lekami pierwszego rzutu (SUCRA odpowiednio 49% i 48%).

W odniesieniu do ORR, istotną różnicę stwierdzono w 4 porównaniach pośrednich. Dwa faworyzowały awelumab+aksytynib: atezo+bew vs awe+aks (HR 0,55 [95%CrI: 0,43; 0,71]) i awe+aks vs ipi+niw (HR 1,66 [95%CrI: 1,31; 2,12]). Pozostałe 2 faworyzowały pem+aks: atezo+bew vs pem+aks (HR 0,66 [95%CrI: 0,52; 0,84]) i ipi+niw vs pem+aks (HR 0,73 [95%CrI: 0,59; 0,90]). Natomiast nie stwierdzono różnicy dla awe+aks w porównaniu do pem+aks (HR 1,21 [95%CrI: 0,95; 1,53]). Biorąc pod uwagę bezpośrednie porównania

z sunitynibem, dla ORR, awe+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 94%). HR dla PFS i ORR dla wszystkich porównań przedstawiono szczegółowo poniżej.

**Figure 3** Results of Progression-free Survival (PFS) and Overall Response Rate (ORR) for Intention to Treat (ITT) Population. The Results of Hazard Ratios (HRs) Were Constituted Considering the HR Associated With the Treatment Arm Above and to the Left of the Diagonal Line on HR Associated With the Treatment Arm Below and to the Right of the Same Diagonal Line. For PFS, HR < 1 Indicates a Treatment Results in a Lower Risk of Progression. For ORR, HR > 1 Indicates that a Treatment Results in a Higher Response Rate. Significant HRs Are Highlighted in Bold. Numbers in Parentheses Indicate 95% Credible Intervals

		PFS				
		ATEZO + BEV	1.20 (0.93-1.56)	0.98 (0.78-1.22)	1.20 (0.93-1.55)	<b>0.83</b> <b>(0.71-0.98)</b>
ORR	<b>0.55</b> <b>(0.43-0.71)</b>	AVELU + AXI	0.81 (0.63-1.05)	1.00 (0.76-1.33)	<b>0.69</b> <b>(0.56-0.85)</b>	
	0.91 (0.72-1.16)	<b>1.66</b> <b>(1.31-2.12)</b>	IPI + NIVO	1.23 (0.96-1.57)	<b>0.85</b> <b>(0.73-0.99)</b>	
	<b>0.66</b> <b>(0.52-0.84)</b>	1.21 (0.95-1.53)	<b>0.73</b> <b>(0.59-0.90)</b>	PEMBRO + AXI	<b>0.69</b> <b>(0.57-0.84)</b>	
	1.11 (0.92-1.33)	<b>2.01</b> <b>(1.68-2.42)</b>	<b>1.21</b> <b>(1.04-1.41)</b>	<b>1.66</b> <b>(1.44-1.94)</b>	SUN	

Abbreviations: ATEZO = atezolizumab; AVELU = avelumab; AXI = axitinib; BEV = bevacizumab; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; SUN = sunitinib.

Rycina 14. Wyniki dla PFS i ORR w populacji ITT.

Tabela 15. Ranking ORR i PFS dla populacji ITT

Supplemental Table 5 Ranking of ORR and PFS for ITT Population						
ITT	Rank	Atezo + Bev, %	Avelu + Axi, %	Ipi + Nivo, %	Pembro + Axi, %	Sunitinib, %
ORR	1	0.0	94.0 <sup>a</sup>	0.0	6.0	0.0
	2	0.0	6.0	0.0	94.0 <sup>a</sup>	0.0
	3	22.0	0.0	78.00 <sup>a</sup>	0.0	0.0
	4	65.0 <sup>a</sup>	0.0	22.00	0.0	13.0
	5	13.0	0.0	1.0	0.0	86.0 <sup>a</sup>
PFS	1	2.0	49.0 <sup>a</sup>	1.0	48.0	0.0
	2	10.0	41.0	6.0	42.0 <sup>a</sup>	0.0
	3	47.0 <sup>a</sup>	8.0	38.0	7.0	0.0
	4	39.0	2.0	54.0 <sup>a</sup>	2.0	3.0
	5	1.0	0.0	2.0	0.0	97.0 <sup>a</sup>

Abbreviations: Atezo = atezolizumab; Avelu = avelumab; Axi = axitinib; Bev = bevacizumab; Ipi = ipilimumab; ITT = intention to treat; Nivo = nivolumab; ORR = overall response rate; Pembro = pembrolizumab; PFS = progression-free survival.

<sup>a</sup>Best result.

## Wyniki dla populacji z korzystnym rokowaniem (FR)

### Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki OS dla populacji FR oparto na 263 pacjentach z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. Pośrednie porównanie ipi+niv vs pem+aks nie wykazało istotnych różnic w OS (HR 1,90 [95%CrI: 0,64; 5,77]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, pem+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 79%).

Ranking przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ranking OS dla populacji FR (korzystne rokowanie) i IR/PR (pośrednie/niekorzystne rokowanie).

Supplemental Table 4 Ranking of Overall Survival for FR and IR/PR Population						
OS	Rank	Atezo + Bev, %	Avelu + Axi, %	IPI + Nivo, %	Pembro + Axi, %	Sunitinib, %
FR	1	NA	NA	6.0	79.0 <sup>a</sup>	15.0
	2	NA	NA	22.0	10.0	68.0 <sup>a</sup>
	3	NA	NA	72.0 <sup>a</sup>	10.0	18.0
IR/PR	1	NA	NA	12.0	88.0 <sup>a</sup>	0.0
	2	NA	NA	88.0 <sup>a</sup>	12.0	0.0
	3	NA	NA	0.0	0.0	100.0 <sup>a</sup>

Abbreviations: Atezo = atezolizumab; Avelu = avelumab; Axi = axitinib; Bev = bevacizumab; FR = favorable risk; Ipi = ipilimumab; IR = intermediate risk; NA = not applicable/not available; Nivo = nivolumab; OS = overall survival; Pembro = pembrolizumab; PR = poor risk.

<sup>a</sup>Best result.

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Pośrednie porównania dotyczące PFS pomiędzy wszystkimi eksperymentalnymi schematami leczenia wykazały istotną różnicę tylko dla 1 porównania, które faworyzowało awelumab+aksytynib: awe+aks vs ipi+niw (HR 0,44 [95%CrI: 0,24; 0,80]).

W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w przypadku PFS, awelumab+aksytynib może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%). W przypadku ORR istotną różnicę stwierdzono dla 1 porównania pośredniego, które faworyzowało awelumab+aksytynib: awe+aks vs ipi+niw (H, 2,27 [95%CrI: 1,53; 3,44]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem pod względem ORR, awe+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 100%). HR dla PFS i ORR dla wszystkich porównań przedstawiono szczegółowo na rycinie 15A. Ranking jest szczegółowo przedstawiony w tabeli 17.

**Figure 4** Results of Progression-free Survival (PFS) and Overall Response Rate (ORR) in (A) Favorable Risk Subgroup and (B) Intermediate Risk/Poor Risk Subgroup. The Results of Hazard Ratios (HRs) Were Constituted Considering the HR Associated With the Treatment Arm Above and to the Left of the Diagonal Line on HR Associated With the Treatment Arm Below and to the Right of the Same Diagonal Line. For PFS, HR < 1 Indicates That a Treatment Results in a Lower Risk of Progression. For ORR, HR > 1 Indicates That a Treatment Results in a Higher Response Rate. Significant HRs Are Highlighted in Bold. Numbers in Parentheses Indicate 95% Credible Intervals

A		PFS			
		AVELU + AXI	0.44 (0.24-0.80)	0.67 (0.34-1.30)	0.54 (0.32-0.91)
ORR	2.27 (1.53-3.44)	IPI + NIVO	1.52 (0.90-2.58)	1.23 (0.90-1.69)	
	N/A	N/A	PEMBRO + AXI	0.81 (0.53-1.24)	
	1.79 (1.37-2.43)	0.79 (0.60-1.05)	N/A	SUN	
B		PFS			
		AVELU + AXI	0.90 (0.68-1.18)	1.03 (0.74-1.43)	0.69 (0.55-0.86)
ORR	1.44 (1.07-1.92)	IPI + NIVO	1.15 (0.86-1.53)	0.77 (0.66-0.91)	
	1.11 (0.82-1.51)	0.77 (0.58-1.01)	PEMBRO + AXI	0.67 (0.53-0.85)	
	2.10 (1.68-2.64)	1.46 (1.22-1.77)	1.89 (1.56-2.34)	SUN	

Abbreviations: ATEZO = atezolizumab; AVELU = avelumab; AXI = axitinib; BEV = bevacizumab; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; SUN = sunitinib.

Rycina 15. Wyniki dla PFS i ORR: [A] dla populacji FR (korzystne rokowanie) i [B] IR/PR (pośrednie/niekorzystne rokowanie)

Tabela 17. Ranking ORR i PFS dla populacji FR (korzystne rokowanie)

Supplemental Table 6 Ranking of ORR and PFS for Favorable Risk Population					
FR	Rank	Avelu + Axi, %	Ipi + Nivo, %	Pembro + Axi, %	Sunitinib, %
ORR	1	100.0 <sup>a</sup>	0.0	NA	0.0
	2	0.0	5.0	NA	95.0 <sup>a</sup>
	3	0.0	95.0 <sup>a</sup>	NA	5.0
PFS	1	88.0 <sup>a</sup>	0.0	12.0	0.0
	2	11.0	3.0	71.0 <sup>a</sup>	15.0
	3	1.0	11.0	12.0	76.0 <sup>a</sup>
	4	0.0	87.0 <sup>a</sup>	5.0	8.0

Abbreviations: Atezo = atezolizumab; Avelu = avelumab; Axi = axitinib; Bev = bevacizumab; FR = favorable risk; Ipi = ipilimumab; NA = not applicable/not available; Nivo = nivolumab; ORR = overall response rate; Pembro = pembrolizumab; PFS = progression-free survival.

<sup>a</sup>Best result.

### Wyniki dla populacji z pośrednim (IR) i niekorzystnym rokowaniem (PR)

#### Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki OS dla populacji IR / PR określono na podstawie danych od 719 pacjentów z badań CHECKMATE-214 i KEYNOTE-426. W pośrednim porównaniu ipi+niw vs pem+aks nie stwierdzono istotnej różnicy w OS między nimi (HR 1,27 [95%CrI: 0,85; 1,89]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu OS, pem+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 88%). Ranking jest szczegółowo przedstawiony w tabeli 16.

#### Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Pośrednie porównania dotyczące PFS pomiędzy wszystkimi terapiami eksperymentalnymi nie wykazały żadnych różnic między nimi. W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem w rankingu PFS najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu może być pem+aks (SUCRA, 54%).

W przypadku ORR istotną różnicę stwierdzono tylko dla 1 porównania pośredniego, które faworyzowało awelumab+aksytynib: awe+aks vs ipi+niw (HR 1,44 [95%CrI: 1,07; 1,92]). W bezpośrednich porównaniach z sunitynibem, w rankingu ORR, awe+aks może być najskuteczniejszym leczeniem pierwszego rzutu (SUCRA, 75%). Wskaźniki HR dla PFS i ORR dla wszystkich porównań przedstawiono szczegółowo na rycinie 15B. Ranking jest szczegółowo przedstawiony w tabeli 18.

Tabela 18. Ranking ORR i PFS dla populacji IR/PR (pośrednie/niekorzystne rokowanie)

Supplemental Table 7 Ranking of ORR and PFS for IR/PR Population					
IR/PR	Rank	Avelu + Axi, %	Ipi + Nivo, %	Pembro + Axi, %	Sunitinib, %
ORR	1	75.0 <sup>a</sup>	0.00	25.0	0.00
	2	25.0	3.00	72.0 <sup>a</sup>	0.00
	3	0.0	97.0 <sup>a</sup>	3.0	0.00
	4	0.0	0.0	0.0	100.0 <sup>a</sup>
PFS	1	40.0	6.0	54.0 <sup>a</sup>	0.0
	2	42.0 <sup>a</sup>	26.0	32.0	0.0
	3	18.0	68.0 <sup>a</sup>	14.0	0.0
	4	0.0	0.0	0.0	100.0 <sup>a</sup>

Abbreviations: Atezo = atezolizumab; Avelu = avelumab; Axi = axitinib; Bev = bevacizumab; Ipi = ipilimumab; IR = intermediate risk; Nivo = nivolumab; ORR = overall response rate; Pembro = pembrolizumab; PFS = progression-free survival; PR = poor risk.

<sup>a</sup>Best result.



## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL Yervoy i ChPL Opdivo

Wyniki zebrane dla ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. W leczeniu RCC (n = 547), z minimalnym okresem obserwacji 17,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (48%), wysypka (34%), świąd (28%), biegunka (27%), nudności (20%), niedoczynność tarczycy (16%), bóle mięśniowo-szkieletowe (15%), bóle stawów (14%), zmniejszenie łaknienia (14%), gorączka (14%), wymioty (11%), nadczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniu CA209214, u 169/547 (31%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 382 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 144 (38%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego.



## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ponadto, konsultant opiniujący wniosek opisał, że „Leczenie immunoterapią niwolumabem z ipilimumabem w badaniu CheckMate 214 w porównaniu do leczenia sunitynibem wiązało się ze zwiększeniem odsetka obiektywnych odpowiedzi na terapię oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR 0,66) w powyższej grupie chorych. Dlatego zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem wydaje się optymalnym sposobem postępowania, z którego pacjent może odnieść korzyść.”

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 31.08.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, PTU <https://www.pturol.org.pl/>,
- ogólnoeuropejskie: ESMO [www.esmo.org](http://www.esmo.org), EAU [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org),
- amerykańskie: NCCN [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

Zidentyfikowano 5 dokumentów zawierających wytyczne odnoszących się do postępowania w ocenianym wskazaniu: amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN), europejskie European Association of Urology aktualizowane w 2020 roku (EAU), europejskie European Society for Medical Oncology z 2019 roku z aktualizacją online z 2020 w zakresie ocenianego wskazania tj. leczenia I linii (ESMO), w tym dwa polskie dokumenty Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 roku (PTU) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK). W związku z datą wydania rekomendacji PTOK i brakiem ich aktualizacji, odstąpiono od zamieszczenia w niniejszym opracowaniu informacji z nich pochodzących.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
NCCN 2021 (USA)	<p><b>Wytyczne leczenie raka nerki</b></p> <p>Terapia systemowa dla nawrotu lub stadium IV choroby</p> <p>Leczenie jasnokomórkowego RCC:</p> <p>W ramach I linii:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rokowanie</th> <th>Preferowane schematy</th> <th>Inne rekomendowane</th> <th>Przydatne w szczególnych przypadkach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Korzystne</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib+pembrolizumab;</li> <li>• pazopanib,</li> <li>• sunityn b</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab+niwolumab,</li> <li>• kabozatynib (kat. 2B),</li> <li>• aksytynib+awelumab</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywny nadzór,</li> <li>• aksytynib (kat. 2B),</li> <li>• wysokie dawki IL-2</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Pośrednie/ niekorzystne</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ipilimumab+niwolumab</b> (kat. 1),</li> <li>• aksytynib+pembrolizumab (kat. 1),</li> <li>• kabozatyn b</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib,</li> <li>• sunitynib,</li> <li>• aksytynib+awelumab</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (kat. 2B),</li> <li>• wysokie dawki IL-2,</li> <li>• temsyrolimus</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Rokowanie	Preferowane schematy	Inne rekomendowane	Przydatne w szczególnych przypadkach	Korzystne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib+pembrolizumab;</li> <li>• pazopanib,</li> <li>• sunityn b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab+niwolumab,</li> <li>• kabozatynib (kat. 2B),</li> <li>• aksytynib+awelumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywny nadzór,</li> <li>• aksytynib (kat. 2B),</li> <li>• wysokie dawki IL-2</li> </ul>	Pośrednie/ niekorzystne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ipilimumab+niwolumab</b> (kat. 1),</li> <li>• aksytynib+pembrolizumab (kat. 1),</li> <li>• kabozatyn b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib,</li> <li>• sunitynib,</li> <li>• aksytynib+awelumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (kat. 2B),</li> <li>• wysokie dawki IL-2,</li> <li>• temsyrolimus</li> </ul>
	Rokowanie	Preferowane schematy	Inne rekomendowane	Przydatne w szczególnych przypadkach									
Korzystne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib+pembrolizumab;</li> <li>• pazopanib,</li> <li>• sunityn b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ipilimumab+niwolumab,</li> <li>• kabozatynib (kat. 2B),</li> <li>• aksytynib+awelumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywny nadzór,</li> <li>• aksytynib (kat. 2B),</li> <li>• wysokie dawki IL-2</li> </ul>										
Pośrednie/ niekorzystne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ipilimumab+niwolumab</b> (kat. 1),</li> <li>• aksytynib+pembrolizumab (kat. 1),</li> <li>• kabozatyn b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib,</li> <li>• sunitynib,</li> <li>• aksytynib+awelumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (kat. 2B),</li> <li>• wysokie dawki IL-2,</li> <li>• temsyrolimus</li> </ul>										
	<p>Leczenie RCC niejasnokomórkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: badanie kliniczne lub sunityn b,</li> <li>• inne rekomendowane leki: kabozatynib, ewerolimus, lenwatyn b+ewerolimus</li> <li>• przydatne w szczególnych przypadkach: aksytynib, bewacyzumab, erlotynib, niwolumab, pazopanib, bewacyzumab+erlotyn b dla wybranych pacjentów z zaawansowanym brodawkowatym RCC, bewacyzumab+ewerolimus, temsyrolimus (kat. 1 dla niekorzystnego rokowania, kat. 2A dla pozostałych grup rokowania)</li> </ul> <p><b>Poziom dowodów:</b> 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>Wszystkie rekomendacje w dokumencie mają poziom 2A, chyba że opisano inaczej.</p>												
EAU 2020 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia raka nerkowokomórkowego (ang. renal cell carcinoma, RCC)</b></p> <p>zalecenia dot. terapii systemowej w zaawansowanym/ przerzutowym RCC (wybrane dot. I linii leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab+aksytynib dla nieleczonych wcześniej pacjentów, z jasnokomórkowym mRCC niezależnie od rokowania (wg IMDC) – Silne zalecenie</li> <li>• <b>ipilimumab+niwolumab</b> dla nieleczonych wcześniej pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (wg IMDC) w jasnokomórkowym mRCC – Silne zalecenie</li> <li>• sunitynib lub pazopanib dla nieleczonych wcześniej pacjentów, z jasnokomórkowym mRCC niezależnie od rokowania (wg IMDC), którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują inhibitorów punktów kontrolnych – Silne zalecenie</li> <li>• kabozatynib dla nieleczonych wcześniej pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (wg IMDC) w jasnokomórkowym mRCC, którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują inhibitorów punktów kontrolnych – Silne zalecenie</li> <li>• nie stosować chemioterapii u pacjentów z mRCC – silne zalecenie</li> </ul>												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
	<p>Rekomendacje EAU dla leczenia w I linii i kolejnych w jasnokomórkowym przerzutowym RCC:</p> <table border="1" data-bbox="411 282 1447 577"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 282 742 394">Rokowanie (wg. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)</th> <th data-bbox="742 282 1066 394">Standard opieki</th> <th data-bbox="1066 282 1447 394">Alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują inhbitorów punktów kontrolnych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 394 742 472">Korzystne rokowanie</td> <td data-bbox="742 394 1066 472"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab/aktytynib [1b]</li> </ul> </td> <td data-bbox="1066 394 1447 472"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitynib [1b]</li> <li>Pazopanib (tyko dla pośredniego ryzyka) [1b]</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 472 742 577">Pośrednie/niekorzystne rokowanie</td> <td data-bbox="742 472 1066 577"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab/aktytynib [1b]</li> <li><b>Ipilimumab/niwolumab</b> [1b]</li> </ul> </td> <td data-bbox="1066 472 1447 577"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kabozatynib [2a]</li> <li>Sunitynib [1b]</li> <li>Pazopanib (tyko dla pośredniego ryzyka) [1b]</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Poziom dowodów i siła zaleceń:</b>  1b – w oparciu o jedno randomizowane badanie III fazy  2a – w oparciu o jedno randomizowane badanie II fazy  Siła zaleceń - słowo „strong” oznacza silną rekomendację, słowo „weak” oznacza słabą rekomendację.</p>	Rokowanie (wg. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)	Standard opieki	Alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują inhbitorów punktów kontrolnych	Korzystne rokowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab/aktytynib [1b]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitynib [1b]</li> <li>Pazopanib (tyko dla pośredniego ryzyka) [1b]</li> </ul>	Pośrednie/niekorzystne rokowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab/aktytynib [1b]</li> <li><b>Ipilimumab/niwolumab</b> [1b]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kabozatynib [2a]</li> <li>Sunitynib [1b]</li> <li>Pazopanib (tyko dla pośredniego ryzyka) [1b]</li> </ul>
Rokowanie (wg. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)	Standard opieki	Alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują inhbitorów punktów kontrolnych								
Korzystne rokowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab/aktytynib [1b]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitynib [1b]</li> <li>Pazopanib (tyko dla pośredniego ryzyka) [1b]</li> </ul>								
Pośrednie/niekorzystne rokowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab/aktytynib [1b]</li> <li><b>Ipilimumab/niwolumab</b> [1b]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kabozatynib [2a]</li> <li>Sunitynib [1b]</li> <li>Pazopanib (tyko dla pośredniego ryzyka) [1b]</li> </ul>								
<p><b>ESMO 2020 (Europa)</b></p>	<p><b><u>Wytuczne praktyki klinicznej dla diagnozy leczenia i obserwacji w raku nerkowokomórkowym</u></b>  <b><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym RCC:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z korzystnym rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab + aktytynib (IA)</li> </ul> Alternatywnie (kiedy rekomendowane leczenie nie jest dostępne lub przeciwwskazane): <ul style="list-style-type: none"> <li>tiwozanib (IIA)</li> <li>sunitynib (IA)</li> <li>pazopanib (IA)</li> </ul> </li> <li>z pośrednim rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>niwolumab + ipilimumab (IA)</b></li> <li>pembrolizumab + aktytynib (IA)</li> </ul> Alternatywnie (kiedy rekomendowane leczenie nie jest dostępne lub przeciwwskazane): <ul style="list-style-type: none"> <li>kabozatynib (IIA)</li> <li>sunitynib (IB)</li> <li>pazopanib (IB)</li> </ul> </li> <li>z niekorzystnym rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>niwolumab + ipilimumab (IA)</b></li> <li>pembrolizumab + aktytynib (IA)</li> </ul> Alternatywnie (kiedy rekomendowane leczenie nie jest dostępne lub przeciwwskazane): <ul style="list-style-type: none"> <li>kabozatynib (IIB)</li> <li>sunitynib (IIC)</li> <li>pazopanib (IC)</li> </ul> </li> </ul> <p>Leczenie skojarzone pembrolizumab + aktytyn b powinno być rozważane w I linii terapeutycznej jako opcja dla pacjentów z zaawansowaną chorobą, niezależnie od rokowania wg IMDC i obecności markera PD-L1 [IA], podczas gdy leczenie skojarzone ipilimumab + niwolumab powinno być rozważane w I linii u pacjentów z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym wg IMDC [IA].</p> <p>Terapia celowana na VEGF jest rekomendowana u pacjentów, u których pembrolizumab+aktytynib lub ipilimumab+niwolumab są przeciwwskazane lub te opcje leczenia są niedostępne [IA-IIB].</p> <p><b><u>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z nie-jasnokomórkowym RCC:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brodawkowaty: <ul style="list-style-type: none"> <li>standard: sunityn b [IIB], pazopanib [VC]</li> <li>opcjonalnie: ewerolimus [IIC], kabozatynib [IVC]</li> </ul> </li> <li>chromofobny <ul style="list-style-type: none"> <li>opcjonalnie: sunitynib [IIB], pazopanib [IVC], ewerolimus [IIC]</li> </ul> </li> <li>kanału zbiorczego/rdzeniasty: <ul style="list-style-type: none"> <li>opcjonalnie: schemat w oparciu o cisplatynę [IVC], sunitynib [VC], pazopanib [VC]</li> </ul> </li> <li>sarkomatoidny (dominujący) <ul style="list-style-type: none"> <li>opcjonalnie: <b>niwolumab + ipilimumab</b> [IVA], sunitynib [IIB], pazopanib [VC]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Poziom dowodów:</b>  I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT  II – małe badania RCT lub metaanalizy z badań RCT o niższej jakości</p>									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	IV- retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control” V – badania jednoramienne, opisy przypadków, opinie ekspertów <b>Siła rekomendacji:</b> 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.,
<b>PTU 2019 (Polska)</b>	<b>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki</b> Leczenie chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytotoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunityn b, pazopanib, aksyty nib, kabozantynib, lenwatin b, tiwosanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus). Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). <b>Poziom dowodów i siła zaleceń:</b> nie wskazano.
Skróty: ccRCC – jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. clear cell renal cell carcinoma); EAU - European Association of Urology; ESMO - European Society for Medical Oncology; IMDC - The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, skala oceny rokowania; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; non-ccRCC – rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ang. non-clear cell renal cell carcinoma); non-ccmRCC - rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy z przerzutami (ang. non-clear cell metastatic renal cell carcinoma); PTU - Polskie Towarzystwo Urologiczne; VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. vascular endothelial growth factor)	

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: leczenie skojarzone pembrolizumab + aksyty nib (NCCN 2021, EAU 2020, ESMO 2020) oraz kabozantynib (NCCN 2021). Wytyczne PTU 2019 nie zalecają konkretnych schematów terapeutycznych w podziale na linie leczenia, jedynie wymieniają substancje wykorzystywane w leczeniu (wśród immunoterapii wymieniane są między innymi ipilimumab i niwolumab).

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. Wyżej wymienione technologie nie są aktualnie refundowane w ocenianym wskazaniu.

Ponieważ kabozantynib jest zalecany tylko w jednym z opisanych dokumentów i w oparciu o dowody słabszej jakości, w niniejszym opracowaniu jako technologię alternatywną dla ocenianej przyjęto leczenie skojarzone **pembrolizumab + aksyty nib**. Ponadto, wybór tej technologii potwierdza informacja przesłana w zleceniu MZ (patrz rozdz. 2).

### Skuteczność technologii alternatywnej (na podstawie ChPL Keytruda)

Badanie KEYNOTE-426: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabu z aksyty nibem oceniano w badaniu KEYNOTE-426, randomizowanym, wielośrodowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ani kategorii grupy ryzyka według modelu prognostycznego opracowanego przez International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji. Randomizację rozwarstwiono na podstawie kategorii grupy ryzyka (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, reszta świata). Pacjentów przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z aksyty nibem podawanym doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów tolerujących aksyty nib w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez 2 kolejne cykle leczenia (czyli 6 tygodni) bez występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu w stopniu powyżej 2. oraz z dobrze kontrolowanym ciśnieniem krwi nieprzekraczającym  $\leq 150/90$  mmHg dozwolone

było zwiększenie dawki aktytynibu do 7 mg dwa razy na dobę. Na podstawie takich samych kryteriów dozwolone było zwiększenie dawki aktytynibu do 10 mg dwa razy na dobę. W celu opanowania objawów toksyczności można było przerwać podawanie aktytynibu lub zmniejszyć dawkę tego leku do 3 mg dwa razy na dobę i następnie do 2 mg dwa razy na dobę.

- sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i aktytynibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzonej przez badacza, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu i aktytynibu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stanu zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, po randomizacji w tygodniu 12., następnie co 6 tygodni do tygodnia 54., a następnie co 12 tygodni. Badania biochemiczne i badania hematologiczne przeprowadzono podczas każdego cyklu.

Ogółem zrandomizowano 861 pacjentów. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 62 lat (zakres: od 26 do 90 lat); 38% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 73% mężczyzn; 79% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 80% pacjentów miało wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) 90-100 i 20% pacjentów miało wynik KPS 70-80; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC: 31% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 13% rokowanie niekorzystne.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (ocenił na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocenił na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 12,8 miesiąca (zakres: od 0,1 do 21,5 miesiąca). W Tabeli 20 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności pochodzące z zaplanowanej analizy etapowej. Na rycinach 16 i 17 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na dodatkowych 4 miesiącach obserwacji.

Tabela 20. Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426

Punkt końcowy	Pembrolizumab Aksytynib n=432	Sunitynib n=429
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	59 (14%)	97 (23%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie uzyskano (NA, NA)	Nie uzyskano (NA, NA)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,53 (0,38; 0,74)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,00005	
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	183 (42%)	213 (50%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,69 (0,56; 0,84)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,00012	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Odpowiedź całkowita	6%	2%
Odpowiedź częściowa	53%	34%
Wartość p <sup>†</sup>	< 0,0001	
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Liczba (% <sup>#</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	161 (88%)	84 (81%)
Liczba (% <sup>#</sup> ) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	58 (71%)	26 (62%)

\* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

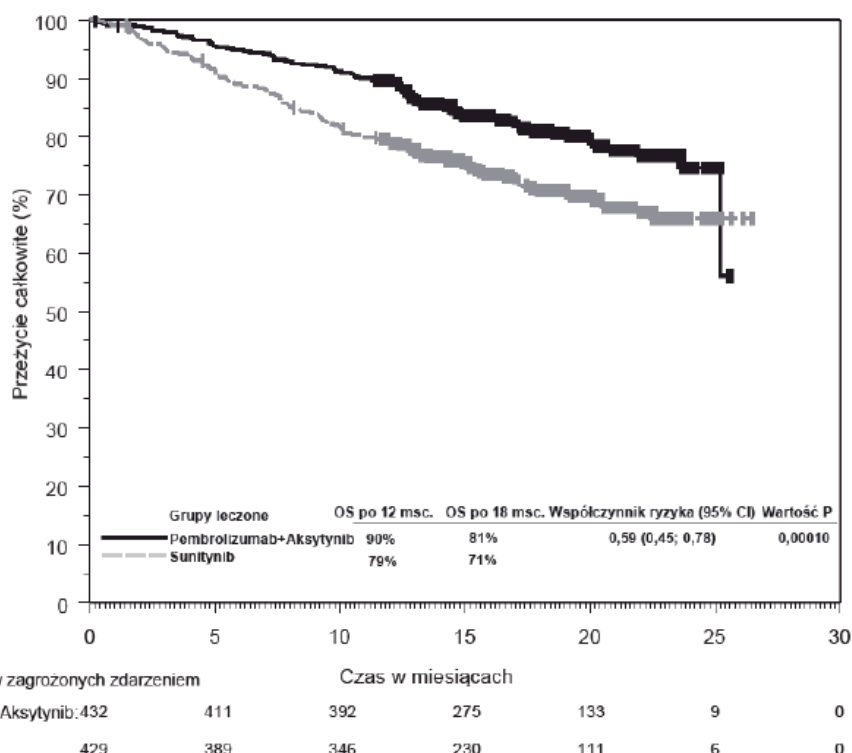
§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

† Na podstawie metody Miethinena i Nurminena ze stratyfikacją na podstawie grupy ryzyka IMDC i regionu geograficznego

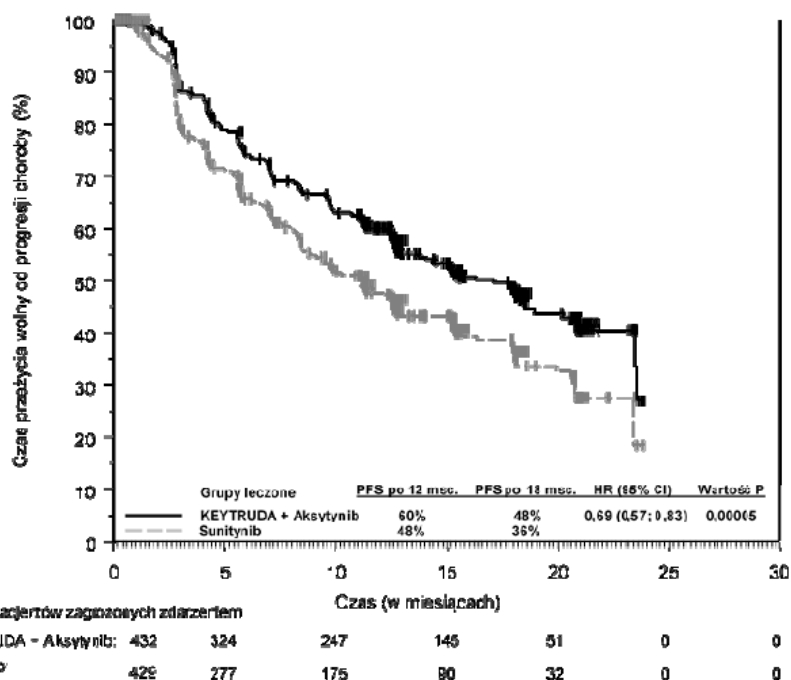
# Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NA = niedostępne





Rycina 16. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem\*). \*Wartość p jest nominalna. W Tabeli 20 podano wartość p dla testu inferencyjnego OS ustaloną na podstawie uzgodnionej wcześniej analizy międzyokresowej w przypadku, gdy osiągnięto poziom istotności statystycznej.



Rycina 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem\*). \*Wartość p jest nominalna. W Tabeli 20 podano wartość p dla testu inferencyjnego OS ustaloną na podstawie uzgodnionej wcześniej analizy międzyokresowej w przypadku, gdy osiągnięto poziom istotności statystycznej.

W badaniu KEYNOTE-426 przeprowadzono analizy w podgrupach na podstawie włączenia do badania u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$  [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksyty nibu: n=243 (56%) w porównaniu z sunitynibem: n=254 (59%); CPS  $< 1$  [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksyty nibu: n=167 (39%) w porównaniu z sunitynibem: n=158 (37%)] oraz pacjentów z kategorii grupy ryzyka IMDC: z rokowaniem korzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksyty nibu: n=138 (32%) w porównaniu z sunitynibem: n=131

(31%)], rokowaniem pośrednim [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=238 (55%) w porównaniu z sunitynibem: n=246 (57%)] i rokowaniem niekorzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=56 (13%) w porównaniu z sunitynibem: n=52 (12%)]. Korzystny wpływ na przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) obserwowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Badanie KEYNOTE-426 nie miało mocy do oceny skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach. W Tabeli 21 zestawiono parametry oceny skuteczności w poszczególnych kategoriach grupy ryzyka IMDC pochodzące z zaplanowanej analizy etapowej.

**Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426 w zależności od kategorii grupy ryzyka według IDMC**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + Aksytynib N = 432	Sunitynib N = 429	Pembrolizumab + Aksytynib w porównaniu z Sunitynibem
<b>OS</b>	<b>Odsetek osób z 12-miesięcznym OS, % (95% CI)</b>		<b>HR OS (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Rokowanie pośrednie	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Rokowanie niekorzystne	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Mediana (95% CI), miesiące</b>		<b>HR PFS (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Rokowanie pośrednie	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Rokowanie niekorzystne	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
<b>Potwierdzony ORR</b>	<b>% (95% CI)</b>		<b>Różnica ORR, % (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Rokowanie pośrednie	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Rokowanie niekorzystne	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

NA = niedostępne

Zaktualizowaną analizę przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzono, gdy mediana czasu obserwacji kontrolnej pacjentów wyniosła 16,6 miesiąca (przedział: od 0,1 do 26,3 miesiąca). W czasie przeprowadzania tej analizy współczynnik ryzyka w całej populacji (95% CI) wyniósł 0,59 (0,45; 0,78), w grupie leczenia skojarzonego stwierdzono 84/432 zdarzeń (19,4%), a w grupie leczenia sunitynibem stwierdzono 122/429 zdarzeń (28,4%). Odsetek 12-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 89,5% (95% CI: 86,2; 92,1) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 78,8% (95% CI: 74,7; 82,4) w przypadku osób stosujących sunitynib. Odsetek 18-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 81,0% (95% CI: 76,7; 84,6) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 70,7% (95% CI: 65,8; 75,1) w przypadku osób stosujących sunitynib. W kategorii grupy ryzyka IMDC współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego grupy z rokowaniem korzystnym wyniósł 0,94 (95% CI: 0,43; 2,07), grupy z rokowaniem pośrednim wyniósł 0,52 (95% CI: 0,36; 0,75), a grupy z rokowaniem niekorzystnym wyniósł 0,50 (95% CI: 0,29; 0,87).

W rozdziale dotyczącym wyników badań włączonych do przeglądu zamieszczono również wyniki dla porównania pośredniego z komparatorem, tj. skojarzeniem pembrolizumab i aksytynibu (metaanaliza Monteiro 2020).

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktów leczniczych Opdivo i Yervoy, które są aktualnie refundowane w ramach programów lekowych we wskazaniach:

- Yervoy: czerniak skóry lub błon śluzowych;
- Opdivo: czerniak skóry lub błon śluzowych, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, płaskonabłonkowy rak narządów szyi i głowy, oporna i nawrotowa postać klasycznego chłoniaka Hodgkina (Opdivo).

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 22. Ceny i koszty produktów leczniczych Opdivo i Yervoy

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Opdivo		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ (fiolka 10 ml) <sup>A</sup> ██████ (fiolka 4 ml) <sup>A</sup>	██████ (8 x fiolka 10 ml) (brutto) <sup>A</sup> ██████ (8 x fio ka 4 ml) (brutto) <sup>A</sup> W sumie: ██████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dn. 24 sierpnia 2020	6 708,30 (fiolka 10 ml) <sup>B</sup> 2 683,32 (fiolka 4 ml) <sup>B</sup>	53 666,40 (8 x fiolka 10 ml) (brutto) <sup>B</sup> 21 466,56 (8 x fiolka 4 ml) (brutto) <sup>B</sup> W sumie: 75 132,96 (brutto) <sup>B</sup>
Yervoy		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ (fiolka 10 ml) <sup>A</sup>	██████ (8 x fio ka 10 ml) (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dn. 24 sierpnia 2020	15 186,09 (fio ka 10 ml) <sup>B</sup>	121 488,72 (8 x fiolka 10 ml) (brutto) <sup>B</sup>
Koszt łączny Yervoy + Opdivo		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	-	██████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dn. 24 sierpnia 2020	-	196 621,68 (brutto) <sup>B</sup>
<sup>A</sup> podana we wniosku wartość brutto terapii		
<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).		

Według wniosków załączonych do zleceń MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████ zł brutto. Koszt ten jest ██████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, który oszacowano na 196 621,68 zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest terapia skojarzona pembrolizumab + aksytynib. Koszt 3-miesięcznej terapii tymi lekami wynosi: 184 307,28 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leków pochodzące z Obwieszczenia MZ z dn. 24 sierpnia 2020 r. Dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL Keytruda, tj. pembrolizumab w leczeniu skojarzonym 200 mg co 3 tygodnie (4 podania po 2 fiołki), oraz aksytynib 5 mg dwa razy dziennie przez 12 tygodni tj. 84 dni (3 opakowania leku 56 tabl.). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ceny i koszty terapii alternatywnej pembrolizumab + aksytynib

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [PLN]
Keytruda		

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [PLN]
według obwieszczenia MZ z dn. 24 sierpnia 2020 <sup>B</sup>	16 251,42 (fiolka 4 ml, 25 mg/ml)	130 011,36 (8 x fio ka 4 ml)
Inlyta		
według obwieszczenia MZ z dn. 24 sierpnia 2020 <sup>B</sup>	18 098,64 (opak 56 tabl., 5 mg)	54 295,92 (3 x opakowanie 56 tabl.)
Koszt łączny Keytruda + Inlyta		
według obwieszczenia MZ z dn. 24 sierpnia 2020 <sup>B</sup>	-	184 307,28
<sup>A</sup> podana we wniosku wartość brutto terapii <sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).		

Warto zwrócić uwagę, że na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem, lek Inlyta nie posiada rejestracji EMA w terapii skojarzonej z pembrolizumabem w I linii leczenia RCC, dawkowanie przyjęto na podstawie informacji z ChPL Keytruda.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS), czy konieczność modyfikacji dawki w trakcie terapii.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby 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. Założenia dotyczące liczebności populacji przyjęte w raporcie AWA OT.4331.54.2019 (Opdivo+Yervoy w leczeniu I linii RCC) nie uwzględniają sytuacji klinicznej pacjenta, którego dotyczy wniosek. Jak wskazano w zleceniach u pacjenta współistnieje rak gruczołu krokowego oraz niewykonano u niego nefrektomii nerki prawej z guzem, co dyskwalifikuje pacjenta do leczenia w aktualnym programie lekowym. Prawdopodobnie taka sytuacja miałaby również miejsce w przypadku programu zaproponowanego w ww. raporcie (patrz Rozdz. 2).

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

<b>CheckMate 214</b>	<b>Motzer 2018</b>	Motzer R. J. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma, NEJM 2018, 378 (14): 1277-1290
	<b>Motzer 2020</b>	Motzer R. J. et al., Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitin b in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial, J Immunother Cancer 2020;8:e000891. doi:10.1136/jitc-2020-000891
<b>Dudani 2019</b>		Dudani S et al. First-line Immuno-Oncology Combination Therapies in Metastatic Renal-cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal-cell Carcinoma Database Consortium. European Urology 76 (2019) 861–867
<b>Monteiro 2020</b>		Monteiro FSM et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis. Clinical Genitourinary Cancer, 2020, Vol. 18, No. 4, 244-51
<b>Yip 2018</b>		Yip SM et al. Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Cancer 2018;124:3677-3683

### Rekomendacje kliniczne

<b>EAU 2020</b>	European Association of Urology (EAU), tylko online: <a href="https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/">https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/</a> (dostęp: 31.08.2020)
<b>ESMO 2020</b>	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 e-update algorytm 7.02.2020: <a href="https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm">https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm</a> e-update rekomendacje 07.02.2020: <a href="https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations">https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations</a> e update 26.02.2020 rekomendacje: <a href="https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2">https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2</a>
<b>NCCN 2021</b>	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 1.2021 – July 15, 2020. <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a>
<b>PTU 2019</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne. Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Warszawa, 14 maja 2019. <a href="http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf">http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf</a> (dostęp: 31.08.2020 r.)

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Inlyta</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 21.11.2019)
<b>ChPL Keytruda</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 24.08.2020)
<b>ChPL Opdivo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 24.08.2020)
<b>ChPL Yervoy</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 24.08.2020)
<b>OT.422.53.2019</b>	„Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (ICD-10: C64) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Nr: OT.422.53.2019” Data ukończenia: 24 lipca 2019 r. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/142/RPT/142_OT.422.53.2019_opracowanie_RDTL_Opdivo_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/142/RPT/142_OT.422.53.2019_opracowanie_RDTL_Opdivo_BIP.pdf</a> (dostęp: 09.09.2020 r.)
<b>OT.4331.54.2019</b>	„Wniosek o objęcie refundacją leków Yervoy (ipilimumab) Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.54.2019, Data ukończenia: 20 listopada 2019 r. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AWA/ot.4331.54.2019_yervoy_opdivo_ipilimumab_niwolumab_rak_nerki_bip.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AWA/ot.4331.54.2019_yervoy_opdivo_ipilimumab_niwolumab_rak_nerki_bip.pdf</a> (dostęp: 09.09.2020 r.)
<b>ORP 102/2020</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 102/2020 z dnia 11 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/087/ORP/u_19_134_200511_o_102_opdivo_niwolumab_yervoy_ipilimumab_rdtl.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/087/ORP/u_19_134_200511_o_102_opdivo_niwolumab_yervoy_ipilimumab_rdtl.pdf</a> (dostęp: 09.09.2020 r.)
<b>OPA 49/2020</b>	Opinia nr 49/2020 z dnia 14 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/087/REK/Rdtl_49_2020_Opdivo_Yervoy.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/087/REK/Rdtl_49_2020_Opdivo_Yervoy.pdf</a> (dostęp: 09.09.2020 r.)



- RPA 105/2019** Rekomendacja nr 105/2019 z dnia 4 grudnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) + Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” (nr w BIP 216/2019)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/216/REK/RP\\_105\\_Yervoy\\_Opdivo\\_publicacja.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/REK/RP_105_Yervoy_Opdivo_publicacja.pdf)  
(dostęp: 09.09.2020 r.)
- SRP 107/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leków Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/216/SRP/U\\_48\\_497\\_191202\\_s\\_107\\_Yervoy\\_ipilimumab\\_Opdivo\\_nivolumab\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/SRP/U_48_497_191202_s_107_Yervoy_ipilimumab_Opdivo_nivolumab_w_ref_zacz.pdf) (dostęp: 09.09.2020 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 25.08.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search: #16 or #26 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent	94
#29	Search: #16 or #26 Filters: English Sort by: Most Recent	94
#28	Search: #16 or #26 Sort by: Most Recent	102
#26	Search: #7 and #10 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent	26
#17	Search: #7 and #10 Filters: Clinical Study Sort by: Most Recent	18
#11	Search: #7 and #10 Sort by: Most Recent	282
#16	Search: #11 and #15 Sort by: Most Recent	99
#15	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	8,204,138
#10	Search: #8 or #9 Sort by: Most Recent	857,237
#9	Search: "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	33,336
#8	Search: renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	854,741
#7	Search: #3 and #6 Sort by: Most Recent	1,623
#6	Search: #4 or #5 Sort by: Most Recent	3,670
#5	Search: "ipilimumab"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	1,926
#4	Search: ipilimumab[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	3,171
#3	Search: #1 or #2 Sort by: Most Recent	5,300
#2	Search: "nivolumab"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	2,547
#1	Search: nivolumab[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	4,759