



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Yervoy (ipilimumab)
w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu: rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia**

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

Nr: OT.422.119.2020

Data ukończenia: 8.10.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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) 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) 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) 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 wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AXI	Aksytynib
ATEZ	Atezolizumb
AVE	Avelumab
BEVA	Bewacyzumab
ccRCC	rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego (ang. clear cell renal cell carcinoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
ECOG	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Scale)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ICB	inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych
IFNα	interferon alfa
IPI	Ipilimumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
mRCC	rozsziany rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	Niwolumab
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi: CP + PR (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	różnica proporcji (ang. Proportion Difference)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival)
RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
sRCC	sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowy
SUN	Sunitynib
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VEGF	śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	21
6. Konkurencyjność cenowa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	27
8. Piśmiennictwo	29
9. Załączniki.....	30
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 15.09.2020 r. znak PLD.4530.736.2020.1.AB oraz PLD.4530.799.2020.1.AB 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 leków stosowanych w skojarzeniu:

- Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 mg/ml
- Yervoy (ipilimumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 5 mg/ml

we wskazaniu: rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zgodnie z załącznikami do zleceń i informacją uzyskaną od dr. hab. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej analizowane wskazanie dotyczy raka jasnokomórkowego z komponentą sarkomatoidalną, w fazie rozsiewu do płuc i opłucnej z pośrednim rokowaniem wg MSKCC (1 pkt).

Stosowanie skojarzenia produktów leczniczych Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) podlegało ocenie Agencji w ramach RDTL, we wskazaniach rak nerki: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w I linii leczenia (pozytywna opinia Rady Przejrzystości i AOTMiT) oraz we wskazaniu sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64), (negatywna opinia Rady Przejrzystości i AOTMiT). Stosowanie niniejszych produktów w skojarzeniu było również oceniane w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) – I linia i uzyskało pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa.

Problem zdrowotny

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

Rak nerkowokomórkowy sarkomatoidalny (mięsakopodobny) może stanowić od 0,7% do 13,2% wszystkich typów raka nerkowokomórkowego. Cechy te występują w 5–8% RCC jasnokomórkowych (ccRCC). Jest to agresywny, niskozróżnicowany, i anaplastyczny nowotwór. Często dotyka młodych ludzi; średnia wieku zachorowania wynosi 22 lata.

Podtyp sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego często wykazuje miejscową inwazję i odległe przerzuty, przez co określany jest jako źle rokujący, o krótkim okresie przeżycia.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak nerkowokomórkowy typu sarkomatoidalnego charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia pacjentów.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab

Do niniejszego opracowania włączono badanie CheckMate 214 (publikacje Motzer 2018, 2019, 2020) – RCT 3 fazy, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach I linii terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Ze względu na fakt, iż w publikacjach głównych badania nie przedstawiono odrębnych wyników dla subpopulacji z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC) do przeglądu włączono publikację prezentującą wyniki analizy post-hoc w analizowanej podgrupie Tannir 2020 dla najdłuższego okresu obserwacji (42 mies.).

Dodatkowo włączono przegląd systematyczny Buonerba 2020 – dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 lub anti PD-L1 vs sunitynib w terapii I linii pacjentów z sRCC. Na jego podstawie przedstawiono dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora obranego w analizie: terapia skojarzona pembrolizumab + aksytynib.

Skuteczność

Analiza post-hoc badania CheckMate 214 - badanie Tannir 2020

W badaniu nie osiągnięto mediany OS w grupie NIV+IPI [95% CI: 25,2; nie oszacowano], mediana OS w grupie komparatora (SUN), wyniosła 14,2 miesiąca [95% CI: 9,3; 22,9]. Wykazano IS różnicę między grupami w redukcji ryzyka zgonu, na korzyść terapii NIV+IPI, HR=0,45 [95% CI: 0,3; 0,7] p=0,0004. Prawdopodobieństwo przeżycia 42 miesięcy wyniosło 50,1% [95% CI: 37,9; 61,2] w grupie NIV+IPI w porównaniu do 22,6% [95% CI: 13,3; 33,4] w grupie SUN.

Wykazano dłuższą medianę PFS w grupie NIV+IPI wynoszącą 26,5 miesięcy [95% CI: 8,4; nie oszacowano], w porównaniu do grupy SUN, 5,1 miesięcy [95% CI: 4,0; 6,9]. Osiągnięto IS różnicę między grupami w zakresie PFS, HR=0,54 [95% CI: 0,3; 0,9] p=0,0093. Prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy bez progresji choroby wniosło 48,2% [95% CI: 35,7; 59,7] w grupie NIV+IPI oraz 20,3% [95% CI: 9,8; 33,5] w grupie SUN.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIV+IPI, ORR=60,8% [95% CI: 49; 72], w porównaniu do grupy SUN, ORR=23,1% [95% CI: 14; 35] p<0,0001. Odpowiedź całkowitą uzyskano u 19% (n=14) pacjentów w grupie NIV+IPI oraz u 3% (n=2) w grupie SUN.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była podobna w grupie NIV+IPI i grupie SUN i wynosiła odpowiednio 2,8 miesiąca (0,9; 18,1) vs 2,8 miesiąca (2,4; 23,5). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie NIV+IPI [95% CI: 22,5; nie oszacowano], a w grupie SUN wyniosła 20,7 miesiąca [95% CI: 7,2; 38,7]. Odsetek pacjentów w trakcie odpowiedzi (OnR ang. ongoing response) wyniósł 69% (n=31/45) w grupie NIV+IPI, w porównaniu do 53% (n=8/15), w grupie SUN. Na koniec badania spośród 45 pacjentów w grupie NIV+IPI dalej leczonych pozostało 11, a w grupie SUN 1 z 15 pacjentów.

Wyniki uzyskane w badaniu CheckMate 214 dot. całej populacji pacjentów z zaawansowany rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim lub złym były podobne do tych uzyskanych w subpopulacji raka sarkomatoidalnego i wskazywały na IS korzyść terapii NIV+IPI w porównaniu do SUN w zakresie OS, PFS oraz ORR.

Bezpieczeństwo

W analizie post-hoc Tannir 2020 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (AE) bez względu na stopień, w grupie NIV+IPI odnotowano u 71/73 (97%) pacjentów oraz u 63/65 (97%) w grupie SUN. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 36 (49%) i 29 (45%) pacjentów odpowiednio w grupie NIV+IPI vs SUN. Leczenie przerwano w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 15 (21%) pacjentów w grupie NIV+IPI oraz u 8 (12%) pacjentów w grupie SUN.

Najczęściej występującymi AE w grupie NIV+IPI były: zmęczenie (47%), świąd (29%), biegunka (25%), wysypka (25%), nudności (23%), ból stawów (21%), zwiększony poziom lipazy (16%), zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (16%). Do najczęściej raportowanych AE stopnia 3. lub 4. w tej grupie należały: zwiększony poziom lipazy (11%) oraz zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (10%).

W grupie NIV+IPI odnotowano jeden zgon, dotyczący 79-letniego pacjenta, u którego wystąpiła niewydolność wątroby 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna stopnia 3. W grupie SUN nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie badania. Profil bezpieczeństwa terapii NIV+IPI obserwowany w subpopulacji z sRCC był zgodny z uzyskanym w całej populacji z aRCC w badaniu CheckMate 214.

Skuteczność technologii alternatywnej

NIV+IPI w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1 lub anty PD-L1, w szczególności z PEMBRO+AXI, uzyskał najlepsze wyniki w redukcji ryzyka zgonu i progresji choroby w porównaniu do SUN. Różnica w odpowiedzi na leczenie uzyskana w grupie NIV+IPI vs SUN była wyższa w porównaniu z różnicą w odp. na leczenie uzyskaną w grupie PEMBRO+AXI vs SUN.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA jako pozytywna na etapie rejestracji.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Wszystkie odnalezione wytyczne we wskazaniu rak jasnokomórkowy zalecają stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Inną zalecaną terapią jest skojarzenie pemnrolizumabu z aktytynibem.

W przypadku raka sarkomatoidalnego (niejasnokomórkowego) w wytycznych wskazuje się na dużą skuteczność skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem. Jednocześnie wytyczne wymieniają szereg innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu technologii (m.in. bewacyzumab + atezolizumab, ipilimumab + niwolumab,

pembrolizumab + aksytynib i awelumab + aksytynib). Biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne europejskie EAU 2020, które wskazują na stosowanie inhibitorów PD-L1 w skojarzeniu z CTLA4 lub terapią celowaną VEGF zamiast terapii celowanej przeciw VEGF oraz najnowsze wytyczne amerykańskiej organizacji SIC 2020, rekomendującej w tym wskazaniu jedynie niwolumab z ipilimumabem i aksytynib z pembrolizumabem, a także mając na względzie, iż schematy te są zalecane w leczeniu raka jasnokomórkowego, jako technologie alternatywną dla analizowanej terapii przyjęto skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem.

Konkurencyjność cenowa

Obliczony na podstawie zleceń MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekami Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niwolumab) wyniesie [REDACTED].

Jako technologię alternatywną przyjęto pembrolizumab i aksytynib. Koszt 3-miesięcznej terapii lakiem Keytruda (pembrolizumab) przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (dawkowanie na podstawie ChPL Keytruda) wyniesie ok. 163 tys. PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Inlyta (akstytynib) przy założeniu zalecanej dawki (dawkowanie na podstawie ChPL Inlyta) 5 mg dwa razy na dobę wynosi ok. 52 tys. PLN brutto.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ łączny koszt terapii technologią alternatywną wyniesie ok. 214 tys. PLN brutto.

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

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w pierwszej linii leczenia leczonych było 1926 pacjentów. Według danych literaturowych pacjenci z komponentą sarkomatoidalną raka nerkowokomórkowego mogą stanowić od ok. 0,7% do 13,2% populacji pacjentów z rakiem nerki. W związku powyższym przyjęto dwa warianty liczebności populacji: wariant minimalny stanowiący 13 pacjentów i maksymalny, wg którego populacja docelowa obejmuje 250 pacjentów.

Przyjmując, iż wszyscy ww. pacjenci, w przypadku pozytywnej decyzji MZ, będą stosowali analizowane technologie lekowe przez 3 miesiące, koszt terapii brutto dla wariantu minimalnego wyniósłby ok. [REDACTED] i [REDACTED] dla wariantu maksymalnego przy przyjęciu cen na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Koszt brutto terapii przy przyjęciu cen na podstawie Obwieszczenia MZ dla wariantu minimalnego wyniósłby ok. 2,8 mln PLN brutto i 53,4 mln PLN brutto dla wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej.

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną oszacowane przy przyjęciu cen na podstawie Obwieszczenia MZ wynoszą ok. 2,8 mln PLN brutto dla wariantu minimalnego liczebności populacji i ok. 53,6 mln PLN dla wariantu maksymalnego.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismami z dnia 15.09.2020 r. znak PLD.4530.736.2020.1.AB oraz PLD.4530.799.2020.1.AB 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 leków stosowanych w skojarzeniu:

- Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/ml
- Yervoy (ipilimumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 5 mg/ml

we wskazaniu:

- rak nerki (ICD10: C64) w I linii leczenia.

W ramach doprecyzowania wskazania w załącznikach do zleceń MZ wskazano, iż chorobę rozpoznano u pacjenta w 2019 r. w tym samym roku pacjent przeszedł nefrektomię lewostronną. Chory w stanie klinicznym bardzo dobrym: 0 w skali ECOG. Ustalono pośrednie rokowanie wg MSKCC (1 pkt). Całość obrazu kliniczno-morfologicznego odpowiada sarkomatoid renal cell carcinoma G4 wg WHO z przerzutami do płuc i opłucnej.

W ramach doprecyzowania wniosku otrzymano informację od dr hab. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, iż u pacjenta występuje rak jasnokomórkowy z komponentą sarkomatoidalną.

Dr hab. n. med. Wiesław Bał stwierdził, że wniosek jest uzasadniony medycznie, wskazał również na zgodność takiego postępowania z wytycznymi ESMO 2019.

Stosowanie skojarzenia produktów leczniczych Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) podlegało ocenie Agencji we wskazaniach rak nerki:

- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w I linii leczenia w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 229/2020 z dnia 14 września 2020 r.) i AOTMiT (nr 115/2020 z dnia 16 września 2020 r.)
- sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4 (ICD-10: C64) w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych – negatywna opinia Rady Przejrzystości (nr 103/2020 z dnia 11 maja 2020 r.) i AOTMiT (nr 50/2020 z dnia 14 maja 2020 r.)
- w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) – I linia, wniosek refundacyjny – pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 107/2019 z dnia 2 grudnia 2019 r.) oraz rekomendacja Prezesa (nr 105/2019 z dnia 4 grudnia 2019 r.)

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego — rak brodawkowaty i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoma i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego — rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki — rak rdzeniasty.

Źródło: PTOK 2020

Rak nerkowokomórkowy sarkomatoidalny (mięsakopodobny) może stanowić od 0,7% do 13,2% wszystkich typów raka nerkowokomórkowego. Cechy te występują w 5–8% RCC jasnokomórkowych (ccRCC). Jest to agresywny, niskozróżnicowany, i anaplastyczny nowotwór. Często dotyka młodych ludzi, średnia wieku zachorowania wynosi 22 lata. Makroskopowo jest to duży, słabo odgraniczony guz, zwykle z ogniskami krwotocznymi i martwicy, któremu towarzyszy obecność przerzutów. Mikroskopowo zbudowany z wielokształtnych, wrzecionowatych komórek, które zawierają cytokratyny i desmosomy typowe dla różnicowania nabłonkowego, co jest istotne w różnicowaniu z mięsakiem.

Źródło: OT.422.37.2020, OT.422.44.2020

Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, renal cell cancer), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, nawet w wieku 6 miesięcy. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5 : 1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (1 525 u mężczyzn i 939 u kobiet) spowodowanych RCC.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

Źródło: PTOK 2020, KRN 2017

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, niedokrwiłość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

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

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

Według badania EUROCARE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki¹ zdiagnozowanym w latach 2000-2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie Południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

Źródło: Szczeklik 2018, PTOK 2020 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020, Marcos-Gragera 2015

Podtyp sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego często wykazuje miejscową inwazję i odległe przerzuty, przez co określany jest jako źle rokujący, o krótkim okresie przeżycia.

Źródło: Długosz 2008

¹ Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, trzecia edycja: C64-C66, C68; rak nerki (w tym cewki moczowej i moczowodu).

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Rak nerkowokomórkowy typu sarkomatoidalnego charakteryzuje się agresywnym przebiegiem. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia pacjentów.

Źródło: OT.422.37.2020, OT.422.44.2020

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml (10 ml) Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (4 ml) Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 5 mg/ml (10 ml)
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> rak nerki (ICD10: C64) w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia
Wskazania zarejestrowane	<p>Opdivo</p> <ul style="list-style-type: none"> Czerniak - w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. Leczenie uzupełniające czerniaka w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) - w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) - w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. W skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) - w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN) - 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. Rak urotelialny - 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>Yervoy</p> <ul style="list-style-type: none"> Czerniak - w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. Rak nerkowokomórkowy (RCC) - w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
Wnioskowane dawkowanie	<p>Faza leczenia skojarzonego: niwolumab 3 mg/kg masy ciała w ciągu 30 minut oraz ipilimumab 1 mg/kg masy ciała w ciągu 30 minut. Faza leczenia skojarzonego obejmuje 4 podania co 3 tygodnie, po której następuje faza monoterapii.</p> <p>Faza monoterapii: niwolumab: 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut.</p>
Droga podania	Infuzja
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

źródło: ChPL Opdivo, ChPL Yervoy (dostęp 29.09.2020 r.), Zlecenie MZ

Zgodnie z ChPL Opdivo oraz ChPL Yervoy produkty te są zarejestrowane w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. U analizowanego pacjenta występuje zaawansowany rak nerkowokomórkowy typu sarkomatoidalnego z rokowaniem pośrednim. Biorąc pod uwagę fakt, iż rak ten jest podtypem raka nerkowokomórkowego wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem we wskazaniu sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowy wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.09.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowy (sRCC)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach I linii terapii	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono badanie CheckMate 214 (publikacje Motzer 2018, 2019, 2020) – RCT, 3 fazy, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach I linii terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC). Ze względu na fakt, iż w publikacjach głównych badania nie przedstawiono odrębnych wyników dla subpopulacji z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC) do przeglądu włączono dwie publikacje prezentujące wyniki analizy post-hoc w analizowanych podgrupach – McDermott 2019 (poster konferencyjny) oraz Tannir 2020 (publikacja pełnotekstowa). Ze względu na fakt, iż w publikacji Tannir 2020 przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (42 mies.) w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia wyników pochodzących z tego źródła.

Analizę wyników uzyskiwanych w ocenianej subpopulacji przedstawiono na podstawie publikacji Tannir 2020.

Dodatkowo w ramach przeglądu niesystematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizami: Iacovelli 2020 oraz Buonerba 2020 – dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 lub anty PD-L1 vs sunitynib, w ramach terapii I linii pacjentów z sRCC. Wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem przedstawione w ramach niniejszych przeglądów pochodzą z publikacji McDermott 2019, odnoszącej się do krótszego okresu obserwacji (mediana czasu obserwacji 25,2 miesięcy – badanie CheckMate 214). W ramach niniejszego raportu zaprezentowano

wyniki na podstawie przeglądu systematycznego Buonerba 2020, ze względu na jego bardziej aktualny charakter (przeгляд przeprowadzony w styczniu 2020 r.), fakt, iż uwzględnia wszystkie badania włączone wcześniej do przeglądu Iacovelli 2020 (przeгляд przeprowadzony we wrześniu 2019 r.) oraz wnioski z niego płynące z są takie same jak z przeglądu systematycznego Iacovelli 2020. Dodatkowo na podstawie włączonego przeglądu systematycznego Buonerba 2020 przedstawiono dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora obranego w analizie: terapia skojarzona pembrolizumab + aksytynib.

Tabela 3. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CheckMate 214</p> <p>(publikacje Motzer 2018, 2019, 2020, Tannir 2020, McDermott 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Meyers Squibb, Ono Pharmaceutical Co. Ltd</p> <p>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem vs sunitynibu, w ramach I linii terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>Opis metody randomizacji: blokowa ze stratyfikacją</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Liczba ośrodków: 175 (Europa, USA, Kanada, Ameryka Południowa, Korea Południowa, Tajwan, Australia)</p> <p>Interwencja:</p> <p>Faza indukująca: NIV iv 3 mg/kg przez 60 min + IPI iv 1 mg/kg przez 30 min co 3 tyg. (4 dawki), Faza podtrzymująca: NIV iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg.</p> <p>Komparator: SUN po 50 mg/dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy w 6 tyg. cyklu</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Analiza I: data odcięcia 7 VIII 2017 (mediana OB 25,2 mies.)</p> <p>Analiza II: data odcięcia 1 III 2018 (minimalny OB 24 mies.)</p> <p>Analiza III: data odcięcia 6 VIII 2018 (mediana OB 32,4 mies.)</p> <p>Analiza IV: data odcięcia 7 VIII 2019 (minimalny OB 42 mies.)</p> <p>Analiza post-hoc McDermott 2019: data odcięcia 7 VIII 2017 (mediana OB 25,2 mies.)</p> <p>Analiza post-hoc Tannir 2020: data odcięcia 7 VIII 2019 (mediana OB dla pacjentów z sRCC: 47,7 mies.). Mediana leczenia w grupie NIV+IPI wyniosła 7,9 miesiąca (4,2-14,5), w grupie SUN wyniosła 4,7 miesiąca (2,9-6,4).</p> <p>• Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; pacjenci wcześniej nieleczeni; histologicznie potwierdzony zaawansowany, jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy lub rak nerkowokomórkowy z przerzutami (stadium IV wg AJCC) (w analizie post-hoc: pacjenci z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC) (rozpoznanie na podstawie raportów patologicznych próbek guza oraz niezależnej oceny centralnej próbek guza, klasyfikacja raka na podstawie kryteriów International Society of Urological Pathology 2012) wynik w skali Karnofsky'ego ≥ 70; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerzuty do centralnego układu nerwowego; wcześniejsza terapia z wykorzystaniem terapii opartej na VEGF lub receptorach VEGF (w tym m.in.: sunitynibem, pazopan bem, aksytynibem, tiwozanibem i bewacyzumabem); terapia z wykorzystaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137) lub przeciwciał skierowanych przeciwko CTLA-4 lub innych przeciwciał regulujących aktywność limfocytów T; aktywna, niedawna lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna, wymagająca stosowania glikokortykoidów (prednizon > 10 mg/dobę lub ekwiwalent) lub immunosupresantów, z wyjątkiem syndromów które nie powinny wystąpić w przypadku braku zewnętrznego czynnika; każdy stan wymagający ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami (>10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalent) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Steroidy wziewne i inne sterydy w dawce >10 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS, OS, ORR dla pacjentów o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym <p>Pozostałe (wybrane) punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS, OS, ORR dla populacji ITT jakość życia wg kwestionariuszy: FKSI-19, FACT-G oraz EQ-5D, ORR, PFS i OS u pacjentów z korzystnym rokowaniem jako element analizy eksploracyjnej (exploratory analysis) <p>Ocena bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		mg/dobę prednizon lub ekwiwalenty dozwolone przy braku aktywnej choroby autoimmunologicznej. Liczba pacjentów: Interwencja: n=550 Komparator: n=546 Liczba pacjentów z sRCC pośrednie lub złe rokowanie wg MSKCC: N=139. <u>Analiza post-hoc Tannir 2020:</u> Interwencja: n=74 Komparator: n=65	

Ograniczenia badań i analizy

- w badaniu CheckMate 214 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC). Wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii I linii NIV+IPI dla tej subpopulacji pochodzą z analizy post-hoc, z tego względu powinny być interpretowane z ostrożnością;
- w analizie post-hoc nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniach CheckMate 214. Między innymi brak jest oceny jakości życia w trakcie stosowania terapii I linii NIV+IPI przez pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC);
- badanie CheckMate 214 jest badaniem rejestracyjnym niemniej interwencja, z którą porównywana jest oceniana technologia - sunitynib nie stanowi komparatora, w niniejszym opracowaniu.
- w przeglądzie systematycznym Buonerba 2020 brak jest wyników dot. bezpieczeństwa.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ

Przegląd systematyczny

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki						
Buonerba 2020 Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Przegląd systematyczny przeprowadzony w styczniu 2020 r. w bazach: PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library oraz Google Scholar. Poszukiwano publikacji opublikowanych do 31 stycznia 2020 r. Dodatkowo przeszukano abstrakty i prezentacje z ASCO (American Society of Clinical Oncology) i ESMO (European Society of Medical Oncology) z lat 2010-2019. Przegląd przeprowadzony przez 10 osób w dwóch niezależnych, oddzielnych grupach roboczych. Pod uwagę brano najbardziej aktualne dane z badań. P: zaawansowany sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowym (sRCC), I: I linia leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1 lub anty PD-L1, w tym: <ul style="list-style-type: none"> NIV+IPI, PEMBRO+AXI, AVE+AXI ATEZ+BEVA, ATEZ 	Włączono 6 publikacji pełnotekstowych oraz 4 abstrakty dotyczące wyników z 5 badań RCT (4 badania III fazy, dwuramienne oraz 1 badanie II fazy, trójramienne). Z czego 3 publikacje dotyczyły terapii NIV+IPI (badanie CheckMate 214) oraz 2 publikacje dotyczące terapii PEMBRO+AXI (badanie Keynote 426). Wszystkie badania uzyskały 3 pkt. w skali Jadad. Populacja całkowita (ITT): N=3 814; Populacja pacjentów z sRCC: n=512 <ul style="list-style-type: none"> NIV+IPI vs SUN, n=60 vs n=52 PEMBRO+AXI vs SUN, n=51 vs n=54 Wyniki <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja vs komparator (SUN)</th> <th>HR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ryzyko progresji (PFS)</td> </tr> <tr> <td>NIV+IPI</td> <td>0,61 [0,38; 0,97]</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja vs komparator (SUN)	HR [95% CI]	Ryzyko progresji (PFS)		NIV+IPI	0,61 [0,38; 0,97]
Interwencja vs komparator (SUN)	HR [95% CI]							
Ryzyko progresji (PFS)								
NIV+IPI	0,61 [0,38; 0,97]							

Badanie	Metodyka	Wyniki	
	<p>C: SUN</p> <p>O:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko progresji lub zgonu (PFS-HR, <i>ang. progression or death</i>) ryzyko zgonu (OS-HRs, <i>ang. hazard ratios for death</i>), odsetek odpowiedzi całkowitych (CR-R, <i>ang. complete response rates</i>), odsetek odpowiedzi częściowych (PR-R, <i>ang. partial response rates</i>), <p>S: randomizowane badania kliniczne (RCT) z dostępnymi wynikami PFS, OS lub wskaźnika odpowiedzi radiologicznej dla pacjentów z sRCC lub jeśli wyniki dla tej subpopulacji dostępne były w oddzielnym artykule lub abstrakcie. Abstrakty włączano tylko wtedy, gdy wyniki nie były dostępne w pełnym tekście artykułu.</p>	PEMBRO+AXI	0,54 [0,29; 1,00]
		Ryzyko zgonu (OS)	
		NIV+IPI	0,55 [0,34; 0,90]
		PEMBRO+AXI	0,58 [0,21; 1,59]
		Interwencja vs komparator (SUN)	Proportion Difference PD [95% CI]
		Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR-R)	
		NIV+IPI	0,18 [0,09; 0,28]
		PEMBRO+AXI	0,12 [0,03; 0,21]
		Odsetek odpowiedzi częściowych (PR-R)	
		NIV+IPI	0,18 [0,09; 0,28]
		PEMBRO+AXI	0,12 [0,03; 0,21]
		<p>Wnioski: NIV+IPI w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1 lub anty PD-L1, w szczególności z PEMBRO+AXI, uzyskał najlepsze wyniki w redukcji ryzyka zgonu i progresji choroby w porównaniu do SUN. Różnica w odpowiedzi na leczenie uzyskana w grupie NIV+IPI vs SUN była wyższa w porównaniu z różnicą w odp. na leczenie uzyskaną w grupie PEMBRO+AXI vs SUN.</p>	

IPI – Ipilimumab; NIV – Niwolumab; SUN – Sunitinib; AVE – Avelumab; AXI – Aksytnib; ATEZ – Atezolizumab; BEVA – bewacyzumab; PEMBRO – pembrolizumab

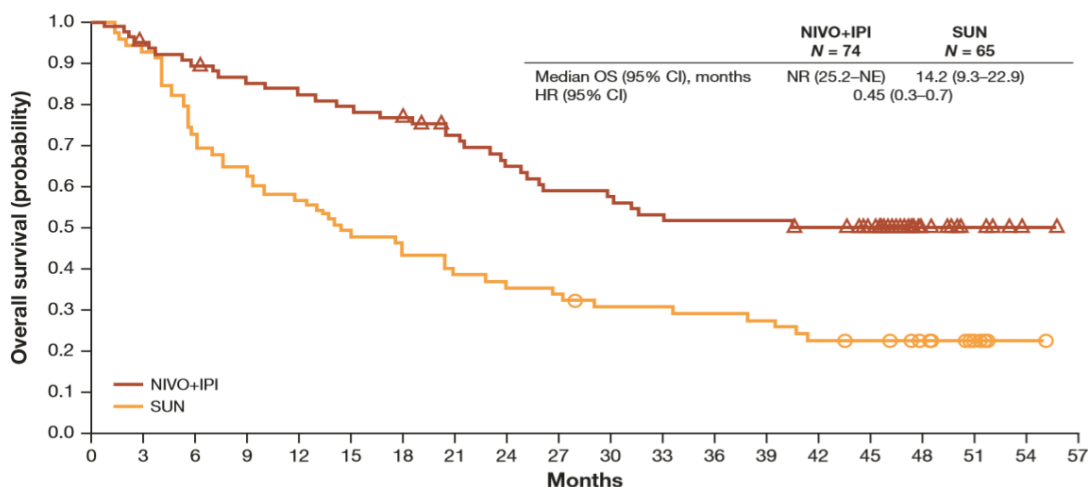
Analiza post-hoc badania CheckMate 214 - badanie Tannir 2020

Poniżej przedstawiono ocenę skuteczności terapii I linii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do terapii sunitynibem u pacjentów z sarkomatoidalnym rakiem nerkowokomórkowym (sRCC) z rokowaniem pośrednim lub złym, opracowaną na podstawie wyników analizy post-hoc - Tannir 2020 dla najdłuższego okresu obserwacji (minimalny okres obserwacji 42 miesiące, mediana okresu obserwacji dla subpopulacji pacjentów z sRCC wyniosła 47,7 miesięcy).

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu nie osiągnięto mediany OS w grupie NIV+IPI [95% CI: 25,2; nie oszacowano], mediana OS w grupie komparatora (SUN), wyniosła 14,2 miesiąca [95% CI: 9,3; 22,9]. Wykazano IS różnicę między grupami w redukcji ryzyka zgonu, na korzyść terapii NIV+IPI, HR=0,45 [95% CI: 0,3; 0,7] p=0,0004. Prawdopodobieństwo przeżycia

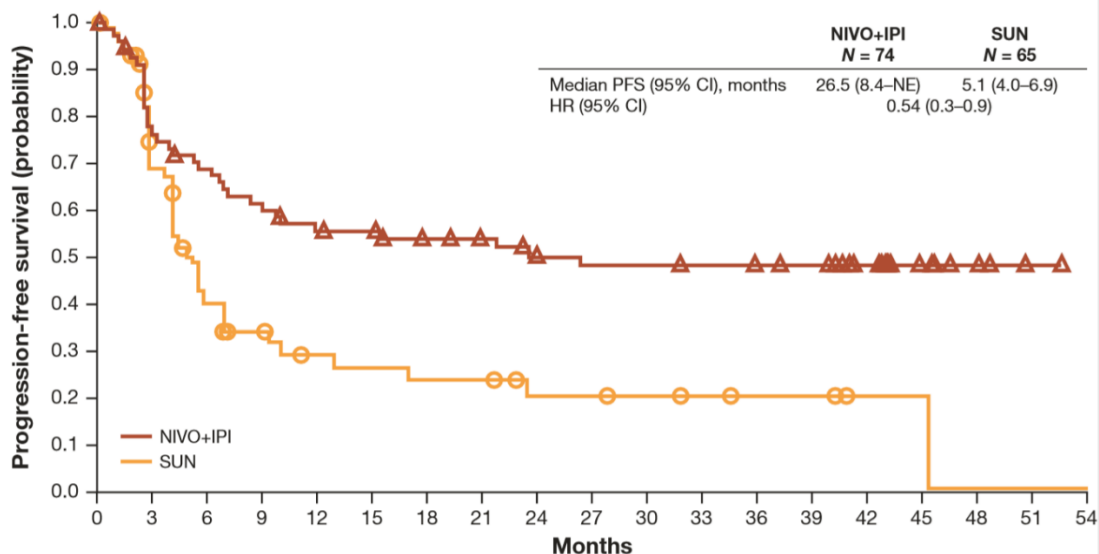
42 miesiące wyniosło 50,1% [95% CI: 37,9; 61,2] w grupie NIVO+IPI w porównaniu do 22,6% [95% CI: 13,3; 33,4] w grupie SUN.



Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) pacjentów z sRCC z rokowaniem pośrednim lub złym. (źródło: Tannir 2020) NE - niemożliwe do oszacowania; NR - nie osiągnięto

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wykazano dłuższą medianę PFS w grupie NIVO+IPI wynoszącą 26,5 miesiące [95% CI: 8,4: nie oszacowano], w porównaniu do grupy SUN, 5,1 miesiące [95% CI: 4,0; 6,9]. Osiągnięto IS różnicę między grupami w zakresie PFS, HR=0,54 [95% CI: 0,3; 0,9] p=0093. Prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy bez progresji choroby wniosło 48,2% [95% CI: 35,7; 59,7] w grupie NIVO+IPI oraz 20,3% [95% CI: 9,8; 33,5] w grupie SUN.



Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów z sRCC z rokowaniem pośrednim lub złym. (źródło: Tannir 2020) NE - niemożliwe do oszacowania

Odpowiedź na leczenie

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO+IPI, ORR=60,8% [95% CI: 49; 72], w porównaniu do grupy SUN, ORR=23,1% [95% CI: 14; 35] p<0,0001. Odpowiedź całkowitą uzyskano u 19% (n=14) pacjentów w grupie NIVO+IPI oraz u 3% (n=2) w grupie SUN.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności – odsetek odpowiedzi na terapię niwolumab+ipilimumab vs sunitynib w populacji pacjentów z sRCC z rokowaniem pośrednim lub złym

Punkt końcowy	NIV+IPI N=74	SUN N=65
Potwierdzony ORR, % [95% CI]	60,8 (49-72)	23,1 (14-35)
Wartość-p	<0,0001	
CR, n (%)	14 (19)	2 (3)
PR, n (%)	31 (42)	13 (20)
SD, n (%)	8 (11)	26 (40)
PD, n (%)	15 (20)	15 (23)
Nie oszacowano, n (%)	6 (8)	9 (14)

ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. overall response rate, CR – odsetek odpowiedzi całkowitych, ang. complete response, PR – odpowiedź częściowa, ang. partial response, SD – choroba stabilna, ang. stable disease, PD – progresja choroby, ang. progressive disease

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była podobna w grupie NIV+IPI i grupie SUN i wynosiła odpowiednio 2,8 miesiąca (0,9; 18,1) vs 2,8 miesiąca (2,4; 23,5). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie NIV+IPI [95% CI: 22,5; nie oszacowano], a w grupie SUN wyniosła 20,7 miesiąca [95% CI: 7,2; 38,7]. Odsetek pacjentów w trakcie odpowiedzi (OnR ang. ongoing response) wyniósł 69% (n=31/45) w grupie NIV+IPI, w porównaniu do 53% (n=8/15), w grupie SUN u. Spośród 45 pacjentów w grupie NIV+IPI dalej leczonych pozostało 11, a w grupie SUN 1 z 15 pacjentów. Wyniki nie zostały przedstawione w tabeli.

Wyniki badania CheckMate 214 – cała populacja badania

W celach poglądowych zaprezentowano poniżej również wyniki uzyskiwane w populacji całkowitej badania CheckMate 214.

Wyniki uzyskane w badaniu CheckMate 214 dot. całej populacji pacjentów z zaawansowany rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim lub złym były podobne do tych uzyskanych w subpopulacji we wnioskowanym wskazaniu (sarkomatoidalny rak nerkowokomórkowy) i wskazywały na IS korzyść terapii NIV+IPI w porównaniu do SUN w zakresie OS, PFS oraz ORR.

Tabela 6. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności NIV+IPI vs SUN w subpopulacji pacjentów z sRCC do uzyskanych w populacji całkowitej z aRCC (zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym) z rokowaniem pośrednim lub złym

Punkt końcowy	Analiza post-hoc Tannir 2020 Subpopulacja sRCC		Badanie CheckMate 2014 Populacja całkowita aRCC	
	NIV+IPI N=74	SUN N=65	NIV+IPI N=425	SUN N=422
OS, mies. [95% CI]	NR [25,2; NE]	14,2 [9,3; 22,9]	47,0 [33,6; NE]	26,6 [22,1; 33,5]
	HR=0,45 [0,3; 0,7] p=0,0004		HR=0,66 [0,55; 0,80] p<0,0001	
PFS, mies. [95% CI]	26,5 [8,4; NE]	5,1 [4,0; 6,9]	11,6 [8,4; 15,5]	8,3 [7,0; 10,8]
	HR=0,54 [0,3; 0,9] p=0,0093		HR=0,75 [0,62; 0,90] p=0,0015	
Potwierdzony ORR, % [95% CI]	60,8 [49; 72]	23,1 [14; 35]	42,1 [37,4; 47,0]	26,3 [22,2; 30,8]
Wartość-p	<0,0001		<0,0001	
CR, n (%)	14 (19)	2 (3)	(10,1)	(1,4)
PR, n (%)	31 (42)	13 (20)	(32,0)	(24,9)
SD, n (%)	8 (11)	26 (40)	(30,6)	(44,3)
PD, n (%)	15 (20)	15 (23)	(19,8)	(17,3)
Nie oszacowano, n (%)	6 (8)	9 (14)	(7,5)	(12,1)

ORR – odsetek obiektywnej odpowiedzi, ang. overall response rate, CR – odsetek odpowiedzi całkowitej, ang. complete response, PR – odpowiedź częściowa, ang. partial response, SD – choroba stabilna, ang. stable disease, PD – progresja choroby, ang. progressive disease, NE – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto.

BEZPIECZEŃSTWO

W analizie post-hoc Tannir 2020 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (AE) bez względu na stopień, w grupie NIV+IPI odnotowano u 71/73 (97%) pacjentów oraz u 63/65 (97%) w grupie SUN. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 36 (49%) i 29 (45%) pacjentów odpowiednio w grupie NIV+IPI vs SUN. Leczenie przerwano w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 15 (21%) pacjentów w grupie NIV+IPI oraz u 8 (12%) pacjentów w grupie SUN.

Najczęściej występującymi AE w grupie NIV+IPI były: zmęczenie (47%), świąd (29%), biegunka (25%), wysypka (25%), nudności (23%), ból stawów (21%), zwiększony poziom lipazy (16%), zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (16%). Do najczęściej raportowanych AE stopnia 3. lub 4. w tej grupie należały: zwiększony poziom lipazy (11%) oraz zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (10%).

W grupie NIV+IPI odnotowano jeden zgon, dotyczący 79-letniego pacjenta, u którego wystąpiła niewydolność wątroby 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna stopnia 3. W grupie SUN nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie badania. Profil bezpieczeństwa terapii NIV+IPI obserwowany w subpopulacji z sRCC był zgodny z uzyskanym w całej populacji z aRCC w badaniu CheckMate 214.

Tabela 7. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa NIV+IPI vs SUN w populacji pacjentów z sRCC z rokowaniem pośrednim lub złym

Punkt końcowy	NIV+IPI N=73		SUN N=65	
	Ogółem n (%)	Stopnia 3.-4. n (%)	Ogółem n (%)	Stopnia 3.-4. n (%)
AE ogółem (występujące u >10% pacjentów)	71 (97)	36 (49)	63 (97)	29 (45)
Zmęczenie	34 (47)	6 (8)	32 (49)	4 (6)
Świąd	21 (29)	0	5 (8)	0
Biegunka	18 (25)	2 (3)	24 (37)	1 (2)
Wysypka	18 (25)	2 (3)	6 (9)	0
Nudności	17 (23)	3 (4)	17 (26)	0
Ból stawów	15 (21)	1 (1)	3 (5)	0
Podwyższony poziom lipazy	12 (16)	8 (11)	7 (11)	3 (5)
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	12 (16)	7 (10)	6(9)	1 (2)
Wymioty	11 (15)	1 (1)	8 (12)	0
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	11 (15)	4 (5)	3 (5)	1 (2)
Niedoczynność tarczycy	10 (14)	0	10 (15)	0
Zwiększona amylaza	9 (12)	5 (7)	5 (8)	1 (2)
Nadczynność tarczycy	9 (12)	0	1 (2)	0
Duszność	9 (12)	0	1 (2)	0
Suchość skóry	9 (12)	0	7 (11)	0
Astenia	8 (11)	2 (3)	6 (9)	1 (2)
Zmniejszony apetyt	8 (11)	1 (1)	7 (11)	0
Gorączka	8 (11)	1 (1)	1 (2)	0
Mialgia	8 (11)	0	4 (6)	0
Anemia	7 (10)	2 (3)	8 (12)	2 (3)
Ból głowy	7 (10)	0	5 (8)	0
Wysypka grudkowo-plamkowa	7 (10)	0	1 (2)	0
Zaburzenia smaku	4 (5)	0	18 (28)	0
Zapalenie jamy ustnej	4 (5)	0	12 (18)	1 (2)

Punkt końcowy	NIV+IPI N=73		SUN N=65	
	Ogółem n (%)	Stopnia 3.-4. n (%)	Ogółem n (%)	Stopnia 3.-4. n (%)
Zapalenie błony śluzowej	4 (5)	0	21 (32)	4 (6)
Nadciśnienie	1 (1)	0	16 (25)	4 (6)
Niestrawność	1 (1)	0	10 (15)	0
Zespół dłoniowo-podeszwy	1 (1)	1 (1)	21 (32)	3 (5)
Trombocytopenia	1 (1)	0	8 (12)	2 (3)
AE prowadzące do przerwania leczenia, n/N (%)	15 (21)	13 (18)	8 (12)	6 (9)

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane;

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach FDA i URPL nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Yervoy (ipilimumab) / Opdivo (niwolumab).

EMA

Na stronie EMA odnaleziono informację ze spotkania PRAC, które odbyło się w dniach 2-5 września 2019, podczas którego przedstawiono informację o przypadkach rozpoznania gruźlicy u pacjentów stosujących atelizumab, awelumab, cemiplimab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab. Podczas spotkania ustalono, iż zgłoszone sygnały powinny zostać poddane analizie i priorytyzacji.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3 niniejszego opracowania) relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA jako pozytywna na etapie rejestracji.

Dr hab. n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki, który opiniował złożone wnioski wskazał, iż „zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO 2019 przy rozpoznaniu wariantu sarkomatoidnego raka nerkowokomórkowego wskazana jest immunoterapia ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (...) Zgodnie z wynikami badania klinicznego III fazy CheckMate 214 leczenie skojarzone ipilimumabem z niwolumabem ma udowodnioną skuteczność także w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem sarkomatoidnego raka nerki. Rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma – RCC) z różnicowaniem mięsakowatym (sarcomatoid differentiation – sRCC) jest rzadką, wysoce agresywną, a przez to źle rokującą postacią RCC m.in. w związku z suboptymalnymi wynikami leczenia celowanego anty-VEGF. Tymczasem analiza post-hoc wyników z badania CheckMate 214 wskazała na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania terapii skojarzonej NIV+IPI w porównaniu do leczenia sunitynibem u pacjentów z rozpoznaniem sarkomatoidnego raka nerkowokomórkowego.”

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 30.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;

Przeprowadzono również wyszukiwanie z zastosowaniem wyszukiwarki google.com.

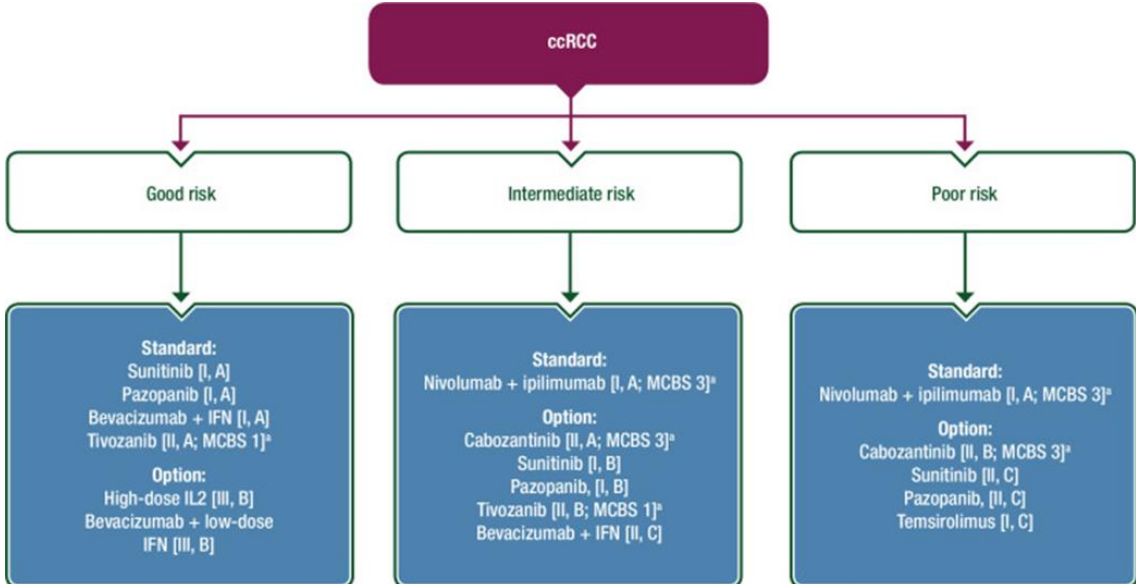
Odnaleziono 6 dokumentów opisujących leczenie I linii raka nerkowokomórkowego. Ze względu na fakt, iż w analizowanym wskazaniu występuje rak jasnokomórkowy z komponentą sarkomatoidalną zaprezentowano dane dotyczące raka jasnokomórkowego i sarkomatoidalnego traktowanego w wytycznych jako odrębny typ raka niejasnokomórkowego. Tymczasem należy mieć na uwadze, iż obecność mięsakowatego komponentu wskazuje na przemianę wysokiego stopnia złośliwości w różnych typach raka nerkowokomórkowego, w tym w raku jasnokomórkowym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii chorych:</u> — U chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego nie zaleca się systemowego leczenia uzupełniającego (I, A). — Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem- alfa nie poprawia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z samym interferonem-alfa i nie jest postępowaniem z wyboru (I, C). — Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu (I, A). — Sunitynib i pazopanib mają potwierdzoną wartość, jednak u części chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć immunoterapie lub immunoterapie w połączeniu z inhibitorami kinaz (I, B). — Aksytynimus w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I, A). — Kabozantynib jest bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie udowodniono wpływu na czas całkowitego przeżycia (I, A). — Zastosowanie kabozantynibu powinno być rozważane u chorych na raka jasnokomórkowego nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania z przeciwwskazaniami do terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych, szczególnie w przypadku konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (I, B). — Tamsyrolimus poprawia rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy niekorzystnego rokowania, jednak korzyści kliniczne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami (I, C). — Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamiennie poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem (I, A). — Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem w odniesieniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamiennie poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiąże się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia (I, A).</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u> <u>Źródło finansowania: brak informacji</u> <u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie</p>
PTU 2019 (Polska)	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU z 2018 r.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</u></p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, nivolumab interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aksyтынib, cabozantynib, lenwatynib, tywozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>
EAU 2019, aktualizacja 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p><u>Wytyczne dotyczące I linii leczenia przerzutowego raka jasnokomórkowego nerki (ang. metastatic clear-cell renal cell carcinoma)</u></p> <div data-bbox="437 1128 1294 1518" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[mccRCC] --> B[leczenie standardowe: ipilimumab + niwolumab [1b] ^ pembrolizumab + aksyтынib [1b]] A --> C[leczenie alternatywne (TKI): sunitynib [1b] pazopanib [1b] kabozantynib [2a]*] </pre> </div> <p>Rycina 1. I linia leczenia raka jasnokomórkowego. [Źródło: Schemat opracowano na podstawie: EAU 2020, Figure 7.1, Figure 7.2].</p> <p>*W odniesieniu do pierwszej linii leczenia wskazano, iż kabozantynib u pacjentów ze średnim i dużym ryzykiem wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie i PFS, ale nie OS w porównaniu z sunitynibem (2b).</p> <p>^ Monoterapia ukierunkowana z zastosowaniem VEGF została zastąpiona przez immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych stosowanymi w skojarzeniu</p> <p>W badaniu CheckMate 214 wykazano wyższość niwolumabu i ipilimumabu nad sunitynibem u pacjentów z grupy średniego i niskiego ryzyka, co doprowadziło do zmiany paradygmatu w leczeniu I linii pacjentów z mRCC. Wyniki pokazały, że połączenie ipilimumabu i niwolumabu było związane z osiągnięciem trwałych remisji u większego odsetka pacjentów. Wyniki te zaowocowały zaktualizowanymi zaleceniami dotyczącymi leczenia systemowego pacjentów z mRCC.</p> <p>Zarejestrowane leki w terapii celowanej w leczeniu mRCC: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksyтынb, tywozanib, kabozantynib, inhibitory mTOR, ewerolimus i temsirolimus, a także bewacyzumab w połączeniu z IFN-α.</p> <p>W aktualizacji wytycznych z 2020 r. wskazano, iż analiza w podgrupach wykazała imponujące wyniki dla stosowania inhibitorów PD-L1 w skojarzeniu z CTLA4 lub terapii celowanej VEGF w rakach nerek z utkaniem sarkomatoidalnym. Bwacyzumab+atezolizumab, ipilimumab + niwolumab, pembrolizumab + aksyтынib i awelumab + aksyтынib mogą być zarekomendowane zamiast terapii celowanej przeciw VEGF.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Niektórzy autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów Źródło finansowania: brak informacji Poziom dowodów naukowych: 1b – rekomendacje oparte na jednym randomizowanym badaniu kontrolnym III fazy; 2b – analiza w podgrupach randomizowanego badania kontrolnego III fazy; 4 – opinia eksperta.</p>
<p>ESMO 2019, aktualizacja 2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki:</p>  <p>Zalecenia dotyczące I linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma)</p> <p>Leczenie I linii raka nerkowokomórkowego</p> <p>U pacjentów z grupy niskiego ryzyka leki celowane na gen VEGF powinny pozostać standardem leczenia z sunitynbem, pazopanibem lub bewacyzumab w skojarzeniu z IFN. Można zastosować tywozan b, jeśli jest dostępny.</p> <p>U pacjentów z grupy pośredniego ryzyka skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu jest nowym standardem opieki. Jeśli takie połączenie nie jest dostępne, należy zalecić leki celowane na VEGF z kabozantynibem, tak jak u pacjentów z grupy niskiego ryzyka.</p> <p>U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, nowym standardem opieki jest skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu. Rekomenduje się kabozantyn b, jeśli jest dostępny. W tej konkretnej populacji pacjentów opcją pozostaje temsirolimus, a także TKI (sunityn b lub pazopanib). Jednak u niektórych pacjentów o wysokim ryzyku ze słabym ECOG zaleca się jedynie opiekę paliatywną.</p> <p>Niektóre dane sugerują, że guzy sarkomatoidalne są guzami silnie zapalnymi, charakteryzującymi się słabym rokowaniem. Są wrażliwe na inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego, w związku z tym stosowanie połączenia niwolumabu i ipilimumabu należy rozważyć jako dobrą opcję terapeutyczną dla tych pacjentów.</p> <p>W przypadku raka niejasnokomórkowego z dominującą komponentą sarkomatoidalną jako opcje leczenia rekomendacje wymieniają: niwolumab + ipilimumab (IV,A), sunitynib (II, B) i pazopanib (V,C).</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji Poziom dowodów naukowych: I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności; II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem popełnienia błędu lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza o dużej heterogeniczności; III –prospektywne badanie kohortowe, IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne Siła rekomendacji: A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne.</p>
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii I linii przerzutowego, IV stopnia zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki o średnim i wysokim ryzyku:</p> <p><u>Terapia preferowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab + niwolumab (kategoria 1) • aksytynib + pembrolizumab (kategoria 1) • kabozantynib <p><u>Inne technologie rekomendowane:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • pazopan b • sunitynib • aksytynib +awelumab <p><u>Leczenie raków niejasnokomórkowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane: badanie kliniczne lub sunityn b, • Inne rekomendowane leki: kabozatynib, ewerolimus • Przydatne w szczególnych przypadkach: aksytynib, bewacyzumab lub biopodobny, erlotynib, lenwatyn b+ewerolimus, niwolumab, pazopan b, bewacyzumab lub biopodobny erlotynib dla wybranych pacjentów z zaawansowanym brodawkowatym RCC, bewacyzumab lub biopodobny ewerolimus, temsyrolimus (kategoria 1 dla niekorzystnego rokowania, kategoria 2A dla pozostałych grup rokowania). <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Niektórzy autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów</i></p> <p><i>Siła dowodów: Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p> <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p>
SIC 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):</p> <p>Wytyczne wskazują, że w przypadku sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego w ramach I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rekomenduje się niwolumab i ipilimumab lub pembrolizumab z aksytynibem - można zastosować również: przeciwciała anty PD-1 w monoterapii <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>

Skróty: ccRCC – clear cell renal cell carcinoma; ECOG – (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Scale) - skala sprawności ECOG; IFN α – interferon alfa; mRCC – metastatic renal cell carcinoma; TKI – (ang. tyrosine kinase inhibitors) – inhibitor kinazy tyrozynowej; VEGF – (ang. vascular endothelial growth factor) – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego

Opis odnalezionych wytycznych

Odnaleziono 6 dokumentów opisujących postępowanie w I linii leczenia w raku nerkowokomórkowym: polskie wytyczne dwóch organizacji (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2020 i Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2019) oraz 4 dokumenty zagranicznych organizacji (European Society for Medical Oncology 2019, European Association of Urology 2019, National Comprehensive Cancer Network 2020, SIC 2019).

Wytyczne PTOK 2020 rekomendują zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania (siła rekomendacji I, A). Inną rekomendowaną terapią jest skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem (siła rekomendacji I, A). Obydwa schematy leczenia znamienne poprawiają rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem. Polskie Towarzystwo Urologiczne wskazuje na istotność stosowania immunoterapii nie wskazując kolejności stosowanych terapii.

Wytyczne EAU 2020 w przypadku przerzutowego raka jasnokomórkowego jako leczenie standardowe wymieniają ipilimumab + niwolumab oraz pembrolizumab + aksytynib. W aktualizacji wytycznych z 2020 r. wskazano, iż analiza w podgrupach wykazała imponujące wyniki dla stosowania inhibitorów PD-L1 w skojarzeniu z CTLA4 lub terapii celowanej VEGF w rakach nerek z utkaniem sarkomatoidalnym. Bewacyzumab + atezolizumab, ipilimumab + niwolumab, pembrolizumab + aksytynib i awelumab + aksytynib mogą być zarekomendowane zamiast terapii celowanej przeciw VEGF.

Wytyczne ESMO 2019 w przypadku raka jasnokomórkowego o pośrednim ryzyku jako standard terapii wskazują jedynie niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (siła rekomendacji I, A), również w przypadku zmian sarkomatoidalnych sugerują połączenie niwolumabu i ipilimumabu jako dobrej opcji ze względu na wrażliwość tego typu nowotworów na inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego. W przypadku raka niejasnokomórkowego z dominującą komponentą sarkomatoidalną jako opcje leczenia rekomendacje wymieniają: niwolumab + ipilimumab (IV,A), sunitynib (II, B) i pazopanib (V,C).

NCCN 2020 w przypadku przerzutowego, IV stopnia raka jasnokomórkowego wymieniają jako terapie preferowane niwolumab z ipilimumabem i aksytynib z pembrolizumabem. Wytyczne NCCN 2020 nie odnoszą się do leczenia raka sarkomatoidalnego, a do różnych nowotworów niejasnokomórkowych. Natomiast w innych amerykańskich wytycznych SIC 2020 w leczeniu raka sarkomatoidalnego rekomenduje się stosowanie niwolumabu i ipilimumabu lub pembrolizumabu z aksytynibem.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Analizowane wskazanie dotyczy rozpoznania jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego z komponentą sarkomatoidalną. Wszystkie odnalezione wytyczne we wskazaniu rak jasnokomórkowy zalecają stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Inną zalecaną terapią jest skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem.

W przypadku raka sarkomatoidalnego (niejasnokomórkowego) w wytycznych wskazuje się na dużą skuteczność skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem. Jednocześnie wytyczne wskazują szereg innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu technologii. Wytyczne ESMO 2019 sugerują stosowanie sunitynibu i pazopanibu. Jednakże biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne europejskie EAU 2020, które wskazują na stosowanie inhibitorów PD-L1 w skojarzeniu z CTLA4 lub terapią celowaną VEGF zamiast terapii celowanej przeciw VEGF oraz najnowsze wytyczne amerykańskiej organizacji SIC 2020, rekomendującej w tym wskazaniu jedynie niwolumab z ipilimumabem i aksytynib z pembrolizumabem, zasadnym wydaje się wykluczenie sunitynibu i pazopanibu (technologie refundowane) z grona potencjalnych komparatorów. Dodatkowo 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.

W wytycznych EAU 2020 wymieniono możliwość stosowania następujących skojarzeń we wskazaniu rak sarkomatoidalny: bewacyzumab + atezolizumab, ipilimumab + niwolumab, pembrolizumab + aksytynib i awelumab + aksytynib. Ze względu na fakt, iż spośród powyższych technologii jedynie pembrolizumab z aksytynibem jest wymieniany również w wytycznych SIC 2020 dotyczących raka sarkomatoidalnego, a także we wszystkich wytycznych dotyczących raka jasnokomórkowego, schemat ten przyjęto za najbardziej odpowiedni komparator dla skojarzenia NIV + IPI.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz obraz kliniczno-morfologiczny zmian chorobowych tj. rak jasnokomórkowy nerki z komponentą sarkomatoidalną, za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto skojarzenie pembrolizumabu i aksytynibu.

6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leków Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niwolumab) oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ i danych pochodzących z Obwieszczenia MZ.

Obliczony na podstawie zleceń MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekami Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niwolumab) wyniesie [REDACTED].

Jako technologię alternatywną przyjęto pembrolizumab i aksyтынib. Produktem leczniczym zawierającym pembrolizumab jest Keytruda (pembrolizumab) (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca oraz B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem. Produktem leczniczym zawierającym aksyтынib jest Inlyta (tabl. powł.) refundowany w ramach programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki.

Koszt 3-miesięcznej terapii lakiem Keytruda przy założeniu średniej dawki 200 mg co 3 tygodnie (dawkowanie na podstawie ChPL Keytruda) wyniesie ok. 163 tys. PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Inlyta przy założeniu zalecanej dawki leku Inlyta (aksyтынib) (dawkowanie na podstawie ChPL Inlyta) 5 mg dwa razy na dobę wynosi ok.52 tys. PLN brutto.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ łączny koszt terapii technologią alternatywną wyniesie ok. 214 tys. PLN brutto.

W poniższych tabelach przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianych technologii lekowych i technologii alternatywnej.

Tabela 9. Ceny i koszty ocenianych interwencji

Produkt	Źródło danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]*	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii łącznie [PLN]
Yervoy (ipilimumab) 8 fiol. 10ml	Zlecenie MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] 213 488,28
	Obwieszczenie MZ	15 186,09	121 488,72	
Opdivo (niwolumab) 6 fiol. po 4ml	Zlecenie MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Obwieszczenie MZ	2 555,54	15 333,24	
Opdivo (niwolumab) 12 fiol. po 10ml	Zlecenie MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Obwieszczenie MZ	6 388,86	76 666,32	

*podana we wniosku cena netto terapii + VAT (8%)

Tabela 10. Ceny i koszty technologii alternatywnej

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii łącznie [PLN]
Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml (1 fiolka 4 ml)			214 224,57
Obwieszenie MZ	16 251,42	162 514,17	
Inlyta (aksyтынib) (tabl. powł. 5 mg)			
Obwieszenie MZ	17 236,80	51 710,40	

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, 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 instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” w pierwszej linii leczenia substancjami czynnymi: temsylolimus, pazopanib, sorafenib i sunitynib leczonych było 1926 pacjentów. Według danych literaturowych pacjenci z komponentą sarkomatoidalną raka nerkowokomórkowego mogą stanowić od ok. 0,7% do 13,2% populacji pacjentów z rakiem nerki. W związku powyższym przyjęto dwa warianty liczebności populacji: wariant minimalny stanowiący 13 pacjentów i maksymalny, wg którego populacja docelowa obejmuje 250 pacjentów.

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.

W poniższej tabeli zaprezentowano oszacowania kosztów terapii dla obu wariantów liczebności populacji.

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto [PLN] 3-miesięcznej terapii Wariant minimalny – 13 pacjentów	Koszt 3-miesięcznej terapii łącznie [PLN] Wariant minimalny – 13 pacjentów	Koszt brutto [PLN] 3-miesięcznej terapii Wariant maksymalny – 250 pacjentów	Koszt 3-miesięcznej terapii łącznie [PLN] Wariant maksymalny – 250 pacjentów
Yervoy (ipilimumab) (8 fioł. 5 ml)		2 775 347,64	Yervoy (ipilimumab) (8 fioł. 5 ml)	53 372 070,00
Zlecenie MZ	██████████		██████████	
Obwieszenie MZ	1 579 353,36		30 372 180,00	
Opdivo (niwolumab) (6 fiołek po 4ml + 12 fiołek po 10 ml)			Opdivo (niwolumab) (6 fiołek po 4ml + 12 fiołek po 10 ml)	
Zlecenie MZ	██████████		██████████	
Obwieszenie MZ	1 195 994,28		22 999 890	

W przypadku przyjęcia, iż wszyscy ww. pacjenci, w przypadku pozytywnej decyzji MZ, będą stosowali analizowane technologie lekowe przez 3 miesiące, koszt terapii brutto dla wariantu minimalnego wyniósłby ok. ██████████ i ██████████ dla wariantu maksymalnego przy przyjęciu cen na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Koszt brutto terapii przy przyjęciu cen na podstawie Obwieszczenia MZ dla wariantu minimalnego wyniósłby ok. 2,8 mln PLN brutto i 53,4 mln PLN brutto dla wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej.

Tabela 12. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku zastosowania komparatora

Źródła danych	Koszt brutto [PLN] 3-miesięcznej terapii Wariant minimalny - 13 pacjentów	Koszt 3-miesięcznej terapii łącznie [PLN] Wariant minimalny - 13 pacjentów	Koszt brutto [PLN] 3-miesięcznej terapii Wariant maksymalny – 250 pacjentów	Koszt 3-miesięcznej terapii łącznie [PLN] Wariant maksymalny – 250 pacjentów
Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml (1 fiołka 4 ml)		2 784 919,41	Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml (1 fiołka 4 ml)	53 556 142,50
Obwieszenie MZ	2 112 684,21		40 628 542,50	
Inlyta (aksytnib) (tabl. powł. 5 mg)			Inlyta (aksytnib) (tabl. powł. 5 mg)	
Obwieszenie MZ	672 235,20		12 927 600	

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną oszacowane przy przyjęciu cen na podstawie Obwieszczenia MZ wynoszą ok. 2,8 mln PLN brutto dla wariantu minimalnego liczebności populacji i ok. 53,6 mln PLN dla wariantu maksymalnego.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia, zastosowanego dawkowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Motzer 2020	Motzer R. J. et al., Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial, <i>J Immunother Cancer</i> 2020;8:e000891. doi:10.1136/jitc-2020-000891
Tannir 2020	Tannir N. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-Line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma, <i>American Association for Cancer Research</i> , 2020, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2063
Buonerba 2020	Buonerba C. et al. Outcomes Associated with First-Line anti-PD-1/ PD-L1 agents vs. Sunitinib in Patients with Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Cancers</i> 2020, 12, 408; doi:10.3390/cancers12020408
Iacovelli 2020	Iacovelli R. et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma redefining the first-line of treatment: A meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors, <i>European Journal of Cancer</i> 136 (2020) 195e203, https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.008

Rekomendacje kliniczne

PTOK 2020	Wysocki J. P. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym
PTU 2019	Nowotwór złośliwy nerki, rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf , (DATA DOSTĘPU: 29.09.2020 r.)
EAU 2019	European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update, <i>European Association of Urology</i> , https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011
ESMO 2019	Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 30: 706–720, 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz056
NCCN 2020	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (DATA DOSTĘPU: 29.09.2020 r.)
SIC 2019	The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC), Rini et al. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> (2019) 7:354 https://doi.org/10.1186/s40425-019-0813-8

Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo/Yervoy	Charakterystyka Produktów Leczniczych Opdivo/Yervoy (dostęp 2.10.2020 r.)
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (dostęp 2.10.2020 r.)
ChPL Inlyta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta (dostęp 2.10.2020 r.)
PRAC 2019	European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 02-05 September 2019
Długosz 2008	Długosz M. et al. Mięsakowaty rak nerkowokomórkowy, <i>Urologia Polska</i> 2008/61/2.
OT.422.37.2020	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/087/RPT/87_96_OT.422.37(44).2020_Opdivo_[niwolumab]_Yervoy_[ipilimumab]_C64.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania przeprowadzonego w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
19	(((((sarcomatoid[Title/Abstract]) AND ((renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]))) OR ((sarcomatoid differentiation[MeSH Terms]) OR (sarcomatoid renal cell carcinoma[MeSH Terms]))) OR (sarcomatoid renal cell carcinoma[Title/Abstract])) AND (((nivolumab[MeSH Terms]) OR (nivolumab[Title/Abstract])) AND ((ipilimumab[MeSH Terms]) OR (ipilimumab[Title/Abstract])))	109
18	((nivolumab[MeSH Terms]) OR (nivolumab[Title/Abstract])) AND ((ipilimumab[MeSH Terms]) OR (ipilimumab[Title/Abstract]))	1,673
17	(((((sarcomatoid[Title/Abstract]) AND ((renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]))) OR ((sarcomatoid differentiation[MeSH Terms]) OR (sarcomatoid renal cell carcinoma[MeSH Terms]))) OR (sarcomatoid renal cell carcinoma[Title/Abstract]))	33,785
16	sarcomatoid renal cell carcinoma[Title/Abstract]	238
15	((sarcomatoid[Title/Abstract]) AND ((renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]))) OR ((sarcomatoid differentiation[MeSH Terms]) OR (sarcomatoid renal cell carcinoma[MeSH Terms]))	33,785
14	(sarcomatoid[Title/Abstract]) AND ((renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]))	993
13	sarcomatoid[Title/Abstract]	3,434
12	(sarcomatoid differentiation[MeSH Terms]) OR (sarcomatoid renal cell carcinoma[MeSH Terms])	33,575
11	sarcomatoid renal cell carcinoma[MeSH Terms]	33,497
10	sarcomatoid differentiation[MeSH Terms]	112
9	(renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract])	45,369
8	renal cell carcinoma[Title/Abstract]	36,435
7	renal cell carcinoma[MeSH Terms]	33,497
6	(ipilimumab[MeSH Terms]) OR (ipilimumab[Title/Abstract])	3,734
5	ipilimumab[Title/Abstract]	3,231
4	ipilimumab[MeSH Terms]	1,941
3	(nivolumab[MeSH Terms]) OR (nivolumab[Title/Abstract])	5,460
2	nivolumab[Title/Abstract]	4,906
1	nivolumab[MeSH Terms]	2,611