



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu:
zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64)
– leczenie podtrzymujące

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

Nr: OT.422.152.2020

Data ukończenia: 9 grudnia 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

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
ccRCC	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. clear cell renal cell carcinoma)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FKSI-19	kwestionariusz Functional Assessment Symptom Index-19
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IPI	ipilimumab
irAEs	zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego
IS	istotnie statystycznie
ITT	populacja zgodna z grupami do których pacjenci zostali zrandomizowani (ang. intent-to-treat)
IO	terapia immunoonkologiczna (ang. immuno-oncology)
IOVE	terapia immunoonkologiczna + inhibitor VEGF (ang. immuno-oncology vascular endothelial growth factor [VEGF])
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 z późn. zm.)
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
n.o./ NO	nie osiągnięto
NIW	niwolumab
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	choroba progresywna (ang. progressive disease)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed cell death protein 1)
PD-L1	ligand dla receptora zaprogramowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SUN	sunitynib
TKIs	inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)
TNT	czas do kolejnego leczenia (ang. time to next treatment)

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

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Problem zdrowotny.....	13
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	13
2.3. Oceniana technologia.....	15
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	16
3.1. Przegląd Agencji	16
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	16
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	18
3.2. Dodatkowe informacje.....	28
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	29
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	30
6. Konkurencyjność cenowa	34
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	35
8. Piśmiennictwo	36
9. Załączniki.....	38
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	38

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.11.2020, znak PLD.4530.3487.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 13.11.2020), 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 (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolki 10 mg/ml, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- Pacjent I. 56, w stanie sprawności 0 wg WHO, choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, tętniak rozwidlenia MCA.
- W 2011 r. przebył zabieg nefrektomii lewostronnej, rozpoznano raka jasnokomórkowego lewej nerki pT1bN0 Fuhrmann 2. W wykonanym badaniu KT z V 2020 uwidoczniono nacieki nowotworowe w klatce piersiowej i jamie brzusznej.
- Pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii w Bydgoszczy, gdzie w dniu 15.06.2020 wykonano biopsję gruboigłową zmian naciekowych, w badaniu hist.-pat. Wykryto nacieki raka jasnokomórkowego nerki. Rokowanie wg IMDC pośrednie.
- Pacjenta zakwalifikowano do leczenia skojarzoną immunoterapią nivolumabem z ipilimumabem, wg schematu: nivolumab 3mg/kg m.c. + ipilimumab 1 mg/kg m.c. 4 dawki co 3 tygodnie, a następnie nivolumab 3mg/kg m.c. co 2 tygodnie, leczenie trwa do progresji choroby lub pojawienia się toksyczności leczenia wymagającej zakończenia terapii – terapia finansowana ze środków własnych.
- W bad. KT z dn. 08.07.2020
 - Poj. zmiany ogniskowe w obu płucach o char. meta wlk. do 17mm w s. 3L (TARGET 1). Płyn w jamie opłucnowej lewej gr. do 19 mm. Zmiany węzłowe w śródpiersiu do 18 mm w osi krótkiej przytchawicze prawe (TARGET 2). W lewej ścianie kl. piersiowej i j. brzusznej bocznie i grzbietowo nieregularny obszar nacieku wlk. ok. 165x73 mm w największym przekroju poprzecznym (TARGET 3). W łożu po nerce lewej kilka nieregularnych ognisk tkankowych, największe w łączności z mięśniem biodrowo-łędźwiowym wlk. ok. 69x52 mm (TARGET 4).
 - Wątroba, trzustka, śledziona, nerka prawa, nadnercze prawe bez widocznych zmian. Nerka prawa bez zastoju, wydzieliała mocz cieniujący. Pęcherz moczowy gładkościenny.
 - Powiększonych węzłów chłonnych w miednicy i okołoaortalnie nie uwidoczniono.
 - Poza niszczeniem przez największą zmianę naciekową dolnych lewych żeber innych zmian kostnych sugerujących meta nie uwidoczniono.
- Angio-KT głowy 16.07.2020: w rozwidleniu MCA – odc. M2 tętniak 6,5x5x5 mm o szerokiej szyi. Poza tym tętnice głowy i szyi bez istotnych zmian. Zgrubienia śluzówki polipowate prawej zatoki szczękowej.
- Obecnie poprawa samopoczucia i zmniejszenie dolegliwości bólowych, nie obserwuje się działań niepożądanych.

W dniu 27.11.2020 (data wpływu do Agencji 27.11.2020), otrzymano z MZ dodatkowe informacje dotyczące pacjent. Doprecyzowano, że w I etapie leczenia (finansowane ze środków własnych) pacjent otrzymał 4 dawki leczenia skojarzonego Yervoy+Opdivo co 3 tygodnie, aktualnie wniosek dotyczy II etapu terapii tj. leczenia podtrzymującego nivolumabem, gdzie leczenie trwa do progresji choroby lub pojawienia się toksyczności, a lekarz prowadzący zaznaczył, iż to ciągłość leczenia, że I i II etap tej terapii to pierwsza linia leczenia u tego pacjenta. W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) – w leczeniu podtrzymującym rozumianym jako faza monoterapii

niwolumabem po fazie leczenia skojarzonego niwolumab+ipilimumab w I linii leczenia (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i dawkowaniem wg ChPL Opdivo).

W poprzednich latach lek Opdivo był oceniany w zbliżonych wskazaniach w I linii leczenia dwukrotnie:

- W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia (leczenie skojarzone z ipilimumabem) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne w populacji zgodnej z wnioskiem (jednocześnie występującym rakiem prostaty) [BIP 188/2020: ORP 228/2020, OPA 114/2020].
- W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego 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].

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.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5232 nowych zachorowań (3144 u mężczyzn i 2088 u kobiet) i 2464 zgonów (odpowiednio, 1525 i 939) spowodowanych RCC. Standardowe współczynniki zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (zachorowania na raka nerki ICD-10: C64, z wyjątkiem raka miedniczki nerkowej) w 2017 r. w Polsce wyniosły 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet.

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 wnioszek

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

CheckMate 214

Spśród pacjentów w grupie NIW+IPI mediana otrzymanych dawek wyniosła 14 (zakres: 1-128) dla niwolumabu i 4 dawki (zakres: 1-4) dla ipilimumabu. Mediana czasu trwania terapii u wszystkich leczonych wyniosła 7,9 (zakres: 2,1-21,8) miesiąca w grupie NIW+IPI oraz 7,8 (zakres: 3,5-19,6) miesiąca w grupie SUN.

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=0,74 [95%CI: 0,62; 0,88], mediany PFS wyniosły odpowiednio 11,2 mies. vs 8,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 4-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosło 32,7% w grupie NIW+SUN oraz 12,3% w grupie SUN.

W populacji ITT różnica w PFS nie różni się IS między grupami (HR=0,89 [95%CI: 0,76; 1,05], mediany PFS wyniosły odpowiednio 12,2 mies. vs 12,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 4-letniego PFS wyniosło 31% w grupie NIW+IPI oraz 17,3% w grupie SUN.

Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN (HR=0,65 [95%CI: 0,54; 0,78]), mediany OS wyniosły odpowiednio 48,1 mies. vs 26,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 50% w grupie NIW+IPI oraz 35,8% w grupie SUN.

W populacji ITT również odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN w zakresie OS (HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,81]), mediany OS nie osiągnięto w grupie NIW+IPI względem 38,4 miesiąca w grupie SUN.

Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 53,4% w grupie NIW+IPI oraz 43,3% w grupie SUN.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywna odpowiedź na leczenie, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, wyniosła 41,9% (95%CI: 37; 47) w grupie NIW+IPI w porównaniu do 26,8% (95%CI: 23; 31) 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, 10,4% vs 1,4%).

W populacji ITT obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 39,1% (95%CI: 35; 43) pacjentów w grupie NIW+IPI oraz u 32,4% [95%CI: 29; 37] pacjentów w grupie SUN. CR zostało osiągnięte u większego odsetka pacjentów w grupie NIW+IPI niż w grupie SUN (odpowiednio: 10,7% vs 2,6%). U pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Wśród subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 17 z 44 pacjentów (38,6%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 24 ze 134 pacjentów (17,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie. W grupie NIW+IPI nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, w grupie SUN wyniosła ona 19,7 mies.

W populacji ITT, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 19 z 59 pacjentów (32,2%) z CR na leczenie oraz u 28 ze 156 pacjentów (17,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast w grupie SUN, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 3 z 14 pacjentów (21,4%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 9 ze 163 pacjentów (5,5%) z częściową odpowiedzią na leczenie. W grupie NIW+IPI nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, w grupie SUN wyniosła ona 23,7 mies.

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 FKS1-19 (ang. Functional Assessment Symptom Index-19).

Analiza czasu do pogorszenia się wyników uzyskiwanych za pomocą kwestionariusza FKS1-19 (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.

Bezpieczeństwo

W badaniu CheckMate 214, leczenie otrzymało i zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa 547 osób z grupy NIW+IPI oraz 535 osób z grupy SUN. Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z zastosowanym leczeniem jakiegokolwiek stopnia ciężkości wystąpiły u 514 z 547 os. w grupie NIW+IPI (94,0%) oraz u 521 z 535 osób 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 – 47,9% vs 64,1%.

AEs związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 124 osób (22,7%) w grupie NIW+IPI oraz u 70 pacjentów (13,1%) 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.

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 NIW+IPI, skojarzeniem inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF i inhibitorem PD-L1.

W pierwszej linii leczenia, ORR u pacjentów leczonych skojarzeniem NIW+IPI, 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 NIW+IPI, 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 NIW+IPI, 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 NIW+IPI 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 wyniósł 33% dla IOVE i 40% dla skojarzenia NIW+IPI (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 NIW+IPI.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) wyniósł 14,3 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 10,2 mies. w grupie NIW+IPI ($p=0,2$). Czas do kolejnego leczenia (TNT) wyniósł 19,7 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 17,9 mies. w grupie NIW+IPI ($p=0,4$). 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], $p=0,14$).

Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach ($p = 0,17$). 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 NIW+IPI (37% vs 35%, $p=0,16$). Porównując IOVE i NIW+IPI, 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 ($p=0,3$).

Kido 2020

Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 16 miesięcy. Nie było różnicy w rozłożeniu grup ryzyka pośredniego i niekorzystnego między grupami NIW+IPI a TKIs (48% vs. 42%, $p = 0,394$). W grupie NIW+IPI 36 (69%) pacjentów ukończyło 4 cykle leczenia ipilimumabem.

ORR był IS wyższy w grupie NIW+IPI niż w grupie TKIs (38,5% vs 22,9%, $p=0,018$), w tym odsetki CR wyniosły odpowiednio 3,9% oraz 0,9%.

Nie było IS różnicy między grupami pod względem PFS i OS (nieskorygowane), 1-roczy PFS osiągnęło 60% pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 41% pacj. w grupie TKIs, $p=0,266$, a mediana PFS wyniosła 17 miesięcy w porównaniu do 8,5 mies. w grupie TKIs (HR = 0,68, 95% CI 0,45–1,01; $p=0,091$). Mediana OS nie została osiągnięta w grupie NIW+IPI, grupie TKIs wyniosła 24 mies. (HR = 0,74, 95% CI 0,45–1,20, $p=0,266$), 1-roczy PFS osiągnęło 77% pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 67% w grupie TKIs.

Analizy skorygowane o IPTW (ang. inverse probability of treatment weighting) wykazały, że PFS (HR=0,60, $p=0,039$) i OS (HR=0,51, $p=0,037$) były IS dłuższe w grupie NIW-IPW niż w grupie TKIs.

W subpopulacji o rokowaniu pośrednim IMDC, ORR był IS wyższy w grupie NIW-IPW niż w grupie TKIs 52% vs 25%, ($p=0,010$). Nieskorygowane PFS i OS nie różniły się istotnie między grupami ($p = 0,527$ i $0,075$ odpowiednio).

Między grupami NIW+IPI vs TKIs nie było IS różnicy w zakresie występowania jakichkolwiek AEs (71% vs 81%, $p=0,131$) oraz ciężkich AEs (przynajmniej 3 stopnia, 37% vs 50%, $p=0,091$), jednakże liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs była IS wyższa w grupie NIW+IPI niż w grupie TKIs, 69% vs 17%, $p<0,001$.

Liczba pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAEs), oraz ciężkie irAEs (przynajmniej 3 stopnia) wyniosła odpowiednio 36 (69%) i 19 (37%) w grupie NIW+IPI. Spośród ciężkich irAE zaobserwowano dwa (3,9%) przypadki irAE stopnia V, którymi były niewydolność wątroby i stwardnienie zanikowe boczne. Głównym ciężkim irAE była niedoczynność przysadki ($n=6$), oraz śródmiąższowe zapalenie płuc ($n=4$).

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

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.

Zgodnie ze wskazaniem zawartym we wniosku MZ, tj. zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące, leczenie pacjenta należałoby kontynuować niwolumabem, gdyż zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora.

W związku z powyższym uznano, że brak jest komparatora dla ocenianej technologii.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ (brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ który oszacowano na 120 749,40 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).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u ██████████ pacjentów w fazie podtrzymania przez 3 miesiące wyniesie w przybliżeniu ██████████ do ██████████ zł brutto.

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: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

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

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.11.2020, znak PLD.4530.3487.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 13.11.2020), 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 (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- Pacjent I. 56, w stanie sprawności 0 wg WHO, choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, tętniak rozwidlenia MCA.
- W 2011 r. przeżył zabieg nefrektomii lewostronnej, rozpoznano raka jasnokomórkowego lewej nerki pT1bN0 Fuhrmann 2. W wykonanym badaniu KT z V 2020 uwidoczono nacieki nowotworowe w klatce piersiowej i jamie brzusznej.
- Pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii w Bydgoszczy, gdzie w dniu 15.06.2020 wykonano biopsję gruboigłową zmian naciekowych, w badaniu hist.-pat. Wykryto nacieki raka jasnokomórkowego nerki. Rokowanie wg IMDC pośrednie.
- Pacjenta zakwalifikowano do leczenia skojarzoną immunoterapią nivolumabem z ipilimumabem, wg schematu: nivolumab 3mg/kg m.c. + ipilimumab 1 mg/kg m.c. 4 dawki co 3 tygodnie, a następnie nivolumab 3mg/kg m.c. co 2 tygodnie, leczenie trwa do progresji choroby lub pojawienia się toksyczności leczenia wymagającej zakończenia terapii – terapia finansowana ze środków własnych.
- W bad. KT z dn. 08.07.2020
 - Poj. zmiany ogniskowe w obu płucach o char. meta wlk. do 17mm w s. 3L (TARGET 1). Płyn w jamie opłucnowej lewej gr. do 19 mm. Zmiany węzłowe w śródpiersiu do 18 mm w osi krótkiej przytchawicze prawe (TARGET 2). W lewej ścianie kl. piersiowej i j. brzusznej bocznie i grzbietowo nieregularny obszar nacieku wlk. ok. 165x73 mm w największym przekroju poprzecznym (TARGET 3). W łoży po nerce lewej kilka nieregularnych ognisk tkankowych, największe w łączności z mięśniem biodrowo-łędźwiowym wlk. ok. 69x52 mm (TARGET 4).
 - Wątroba, trzustka, śledziona, nerka prawa, nadnercze prawe bez widocznych zmian. Nerka prawa bez zastoju, wydzieliła mocz cieniujący. Pęcherz moczowy gładkościenny.
 - Powiększonych węzłów chłonnych w miednicy i okołoaortalnie nie uwidoczono.
 - Poza niszczeniem przez największą zmianę naciekową dolnych lewych żeber innych zmian kostnych sugerujących meta nie uwidoczono.
- Angio-KT głowy 16.07.2020: w rozwidleniu MCA – odc. M2 tętniak 6,5x5x5 mm o szerokiej szyi. Poza tym tętnice głowy i szyi bez istotnych zmian. Zgrubienia śluzówki polipowate prawej zatoki szczękowej.
- Obecnie poprawa samopoczucia i zmniejszenie dolegliwości bólowych, nie obserwuje się działań niepożądanych.

W dniu 27.11.2020 (data wpływu do Agencji 27.11.2020), otrzymano z MZ dodatkowe informacje dotyczące pacjent. Doprecyzowano, że w I etapie leczenia (finansowane ze środków własnych) pacjent otrzymał 4 dawki leczenia skojarzonego Yervoy+Opdivo co 3 tygodnie, aktualnie wniosek dotyczy II etapu terapii tj. leczenia podtrzymującego nivolumabem, gdzie leczenie trwa do progresji choroby lub pojawienia się toksyczności, a lekarz prowadzący zaznaczył, iż to ciągłość leczenia, że I i II etap tej terapii to pierwsza linia leczenia u tego pacjenta. W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) – w leczeniu podtrzymującym rozumianym jako faza monoterapii nivolumabem po fazie leczenia skojarzonego nivolumab+ipilimumab w I linii leczenia (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i dawkowaniem wg ChPL Opdivo).

W poprzednich latach lek Opdivo był oceniany w zbliżonych wskazaniach w I linii leczenia dwukrotnie:

- W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia (leczenie skojarzone z ipilimumabem) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne w populacji zgodnej z wnioskiem (jednocześnie występującym rakiem prostaty) [BIP 188/2020: ORP 228/2020, OPA 114/2020].
- W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego 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].

Zaproponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmowały (kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie): [AWA OT.4331.54.2019]

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 ≥ 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 przebyciu 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 (sterydy 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 $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta)
 - aktywność AspAT/AIAT $\leq 3 \times \text{GGN}$ ($\leq 5 \times \text{GGN}$ w przypadku przerzutów do wątroby)
 - b. stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny (CrCl) $\geq 30 \text{ mL/min}$
 - 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.

Komentarz analityka: proponowany program lekowy nie znajduje się w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dn. 21.10.2020. Posiadane informacje nie są wystarczające, aby jednoznacznie określić, że pacjent mógłby zostać zakwalifikowany do powyższego programu lekowego. Należy jednak mieć na uwadze, iż pacjent został zakwalifikowany do terapii NIW+IPI, którą otrzymał finansując z środków własnych, a aktualnie wnioskuje się o terapię podtrzymującą z użyciem niwolumabu.

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 siateczkowe, 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 litego 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 2017 roku w Polsce odnotowano 5232 nowych zachorowań (3144 u mężczyzn i 2088 u kobiet) i 2464 zgonów (odpowiednio, 1525 i 939) spowodowanych RCC. Standardowe współczynniki zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (zachorowania na raka nerki ICD-10: C64, z wyjątkiem raka miedniczki nerkowej) w 2017 r. w Polsce wyniosły 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Ponadto, w 2017 roku nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 2,5% u kobiet, a rak nerki stanowił w Polsce przyczynę 2,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w 2017 roku.

[OT.4331.54.2019, KRN]

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

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

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]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, 10 ml
Wnioskowane wskazanie	zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tyko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.*</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> 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>
Wnioskowane dawkowanie	3 mg na kg masy ciała raz na 2 tygodnie *
Droga podania	Wlew dożylny
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

*Dawkowanie niwolumabu wg ChPL w drugiej fazie leczenia (monoterapii), w podawaniu dożylnym w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie.

Wnioskowane wskazanie, tj. zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące rozumiane jako faza monoterapii po fazie leczenia skojarzonego, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka nerkowokomórkowego wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Dokonano aktualizacji przeglądu (z datą odcięcia od 01.08.2020) przeprowadzonego w dniu 25.08.2020 w trakcie przygotowywania opracowania w zbliżonym wskazaniu co obecne (OT.422.99/101.2020¹), którego kryteria selekcji były szersze niż przyjęte aktualnie, m.in. w zakresie interwencji i rodzaju badań. Do przeglądu zostaną włączone badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej. Publikacje włączone we wcześniejszym przeglądzie będą zweryfikowane pod kątem aktualnych kryteriów.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.11.2020. 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)	Leczenie podtrzymujące niwolumabem po leczeniu skojarzonym niwolumab+ipilimumab w ramach I linii	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 minimum dwóch badań dot. interwencji Badania RCT i CCT Badania obserwacyjne z grupą kontrolną Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	Przeglądy beletrystyczne Opisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- W ramach skuteczności klinicznej:
 - 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, (opisane na podstawie publikacji *Albiges 2020* z minimum 4-letnim okresem obserwacji, oraz publikacji *Motzer 2020* w zakresie oceny jakości życia z krótszym okresem obserwacji),
- W ramach skuteczności praktycznej:

¹ „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 OT.422.101.2020”

- Kido 2020 - retrospektywna analiza pacjentów z bazy The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) pacjentów leczonych w ramach I linii ipilimumab+niwolumab w porównaniu do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKIs)
- Dudani 2019 – retrospektywna analiza pacjentów z bazy IMDC, interwencje analizowane w ramionach ipilimumab+niwolumab oraz IOVE (terapia immunoonkologiczna + inhibitor VEGF)
- Yip 2018 – retrospektywna analiza pacjentów z bazy IMDC, interwencje analizowane w ramach I linii leczenia, w tym ramię z terapią ipilimumab+niwolumab

Tabela 6. Charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>CheckMate 214 (Albiges 2020, Motzer 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Meyers Squibb Ono Pharmaceutical Co. Ltd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III, • wieloośrodkowe – liczba ośrodków: 175 (Europa, USA, Kanada, Ameryka Południowa, Korea Południowa, Tajwan, Australia), • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ faza indukująca: NIW iv 3 mg/kg przez 60 min + IPI iv 1 mg/kg przez 30 min. co 3 tyg. (4 dawki), ✓ faza podtrzymująca: NIW iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg., • komparator: SUN po 50 mg/dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy w 6 tyg. cyklu, • okres obserwacji: najdłuższy dostępny okres obserwacji to minimum 4 lata (mediana 55 mies., data odcięcia: 23.02.2020). Pacjenci byli włączani do badania między 16.10.2014 r., a 23.02.2016 r., (dla wyników jakości życia w publikacji <i>Motzer 2020</i> mediana okresu obserwacji: 43,6 mies.) • hipoteza badawcza: superiority. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • zaawansowany rak nerkowokomórkowy z komponentą jasnokomórkową, • wynik w skali Karnofsky'ego ≥ 70, • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w gr. NIW+IPI: 550 os. (w tym: 425 os. z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz 125 os. z korzystnym rokowaniem), • w gr. SUN: 546 os. (w tym: 422 os. z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem oraz 124 os. z korzystnym rokowaniem). <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci wcześniej nieleczeni.

Tabela 7. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Yip 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektywna analiza danych z bazy IMDC • dane dotyczące 9 136 pacjentów z 38 ośrodków onkologicznych (Kanada, Stany Zjednoczone, Dania, Grecja, Korea Południowa, Australia, Nowa Zelandia, Japonia, Singapur, Belgia i Włochy). • dane zostały zebrane w okresie od 2005 do 1 kwietnia 2018 r. • włączano pacjentów z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym mRCC którzy byli leczeni inhibitorami punktów kontrolnych. • pacjenci mogli otrzymać terapię w pierwszej, drugiej, trzeciej lub czwartej linii. • pacjentów leczonych niwolumabem w drugiej, trzeciej i czwartej linii włączono w celu zmniejszenia heterogeniczności populacji pacjentów. • włączono pacjentów leczonych niwolumabem i ipilimumabem, monoterapią lekami PD-1 lub inhibitorami PD-L1 i leczeniem skojarzonym inhibitorem VEGF i inhibitorem PD-L1. <p><u>Interwencje analizowane w ramach 1. linii leczenia:</u> Grupa A: NIW+IPI 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>

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Dudani 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> retrospektywna analiza danych z bazy IMDC dane z 38 ośrodków z udziałem 10 007 pacjentów z mRCC. dane obejmują okres od 2005 do 31 grudnia 2018 roku. włączono pacjentów z jasnokomórkowym lub nie-jasnokomórkowym mRCC leczonych pierwszą linią ipi-niw lub jakąkolwiek kombinacją IOVE. zezwolono również na udział pacjentów leczonych w ramach badania klinicznego. <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Grupa A: IOVE. Grupa B: NIW+IPI</p> <p>W publikacji nie podano informacji nt. dawkowania</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: N=113 Grupa B: N=75</p>
<p>Kido 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Grant nr. 19H05556, i 20K09517</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowa retrospektywna analiza danych z bazy IMDC pacjenci z mRCC z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem leczenia w ramach I linii dane obejmują okres od sierpnia 2015 do marca 2020 roku <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Grupa NIW+IPI: niwolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg co 3 tyg. Przez 4 cykle, później kontynuowane leczenie monoterapią niwolumabem 3 mg/kg co 2 tyg, do progresji choroby lub pojawienia się AEs wymagających zakończenia terapii</p> <p>Grupa TKIs: sunitynib 50 mg/dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy w 6 tyg. Cyklu; lub aksytynib 10 mg/doba; lub sorafen b 800 mg 2x dobę; lub pazopanib 800 mg/doba do progresji choroby lub pojawienia się AEs (zależnie od typu i ciężkości)</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa NIW+IPI: N=52 Grupa TKIs: N=226</p>
<p><u>Skróty:</u></p> <p>IOVE – terapia immunoonkologiczna + inhibitor VEGF (ang. immuno-oncology vascular endothelial growth factor [VEGF])</p>		

Zidentyfikowano następujące ograniczenia włączonych badań:

- 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).
- badanie CheckMate 214 jest badaniem rejestracyjnym niemniej jednak interwencja, z którą porównywana jest oceniana technologia nie stanowi komparatora (sunitynib),
- badania Dudani 2019, Yip 2018 oraz Kido 2020 są badaniami retrospektywnymi o małej liczebności, oraz krótkich okresach obserwacji.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

CheckMate 214

Analiza skuteczności w badaniu została przeprowadzona wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, populacji ITT (jakiegokolwiek rokowanie) oraz wśród pacjentów z korzystnym rokowaniem. Ze względu na to, że pacjent którego dotyczy wniosek ma rokowanie pośrednie, w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla grupy z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym.

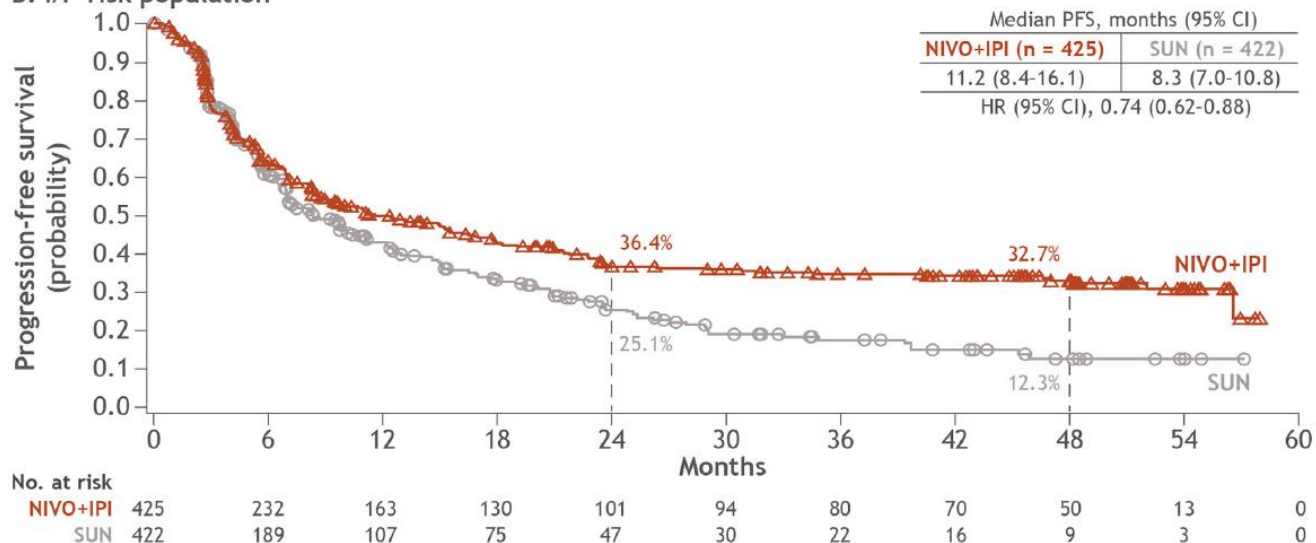
Spośród pacjentów w grupie NIW+IPI mediana otrzymanych dawek wyniosła 14 (zakres: 1-128) dla niwolumabu i 4 dawki (zakres: 1-4) dla ipilimumabu. Mediana czasu trwania terapii u wszystkich leczonych wyniosła 7,9 (zakres: 2,1-21,8) miesiąca w grupie NIW+IPI oraz 7,8 (zakres: 3,5-19,6) miesiąca w grupie SUN.

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=0,74 [95%CI: 0,62; 0,88], mediany PFS wyniosły odpowiednio 11,2 mies. vs 8,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 4-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosło 32,7% w grupie NIW+SUN oraz 12,3% w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

B. I/P-risk population

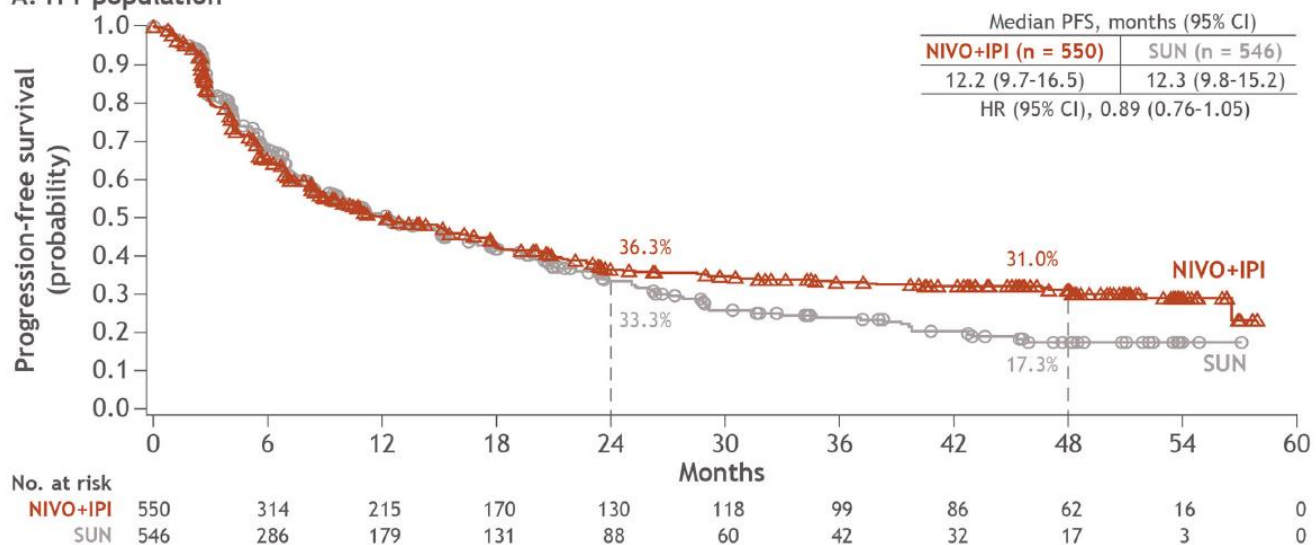


Rycina 1. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależny komitet radiologów – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (Albiges 2020)

W populacji ITT różnica w PFS nie różnic się IS między grupami (HR=0,89 [95%CI: 0,76; 1,05], mediany PFS wyniosły odpowiednio 12,2 mies. vs 12,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo osiągnięcia 4-letniego PFS wyniosło 31% w grupie NIW+IPI oraz 17,3% w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

A. ITT population

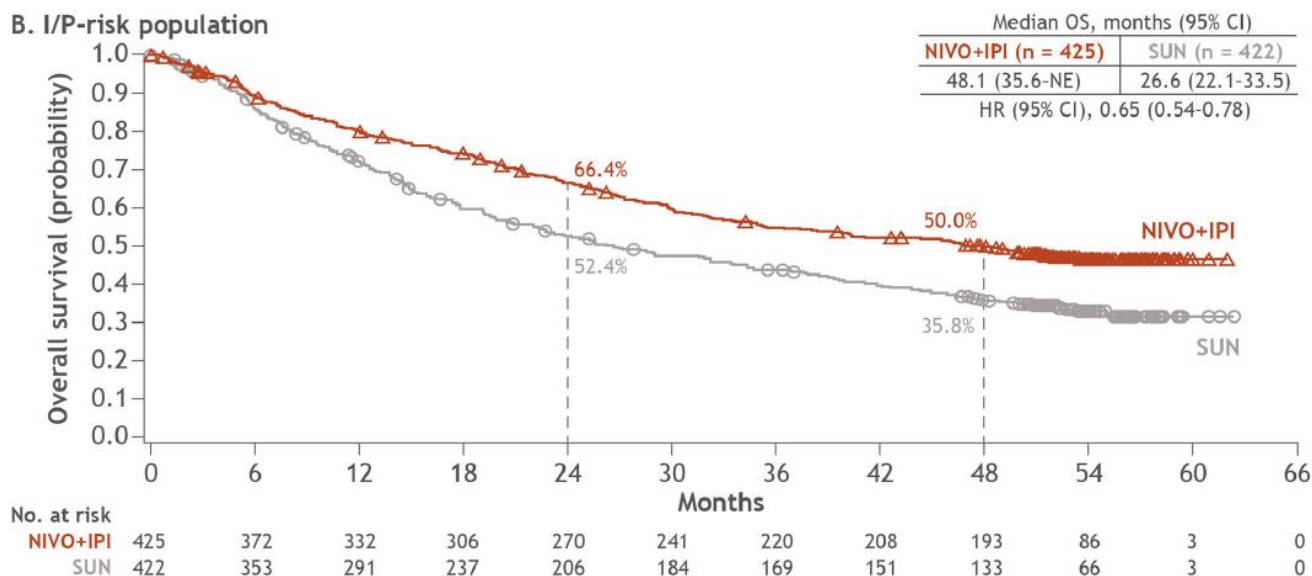


Rycina 2. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależny komitet radiologów – populacja ITT (Albiges 2020)

Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN (HR=0,65 [95%CI: 0,54; 0,78]), mediany OS wyniosły odpowiednio 48,1 mies. vs 26,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 50% w grupie NIW+IPI oraz 35,8% w grupie SUN.

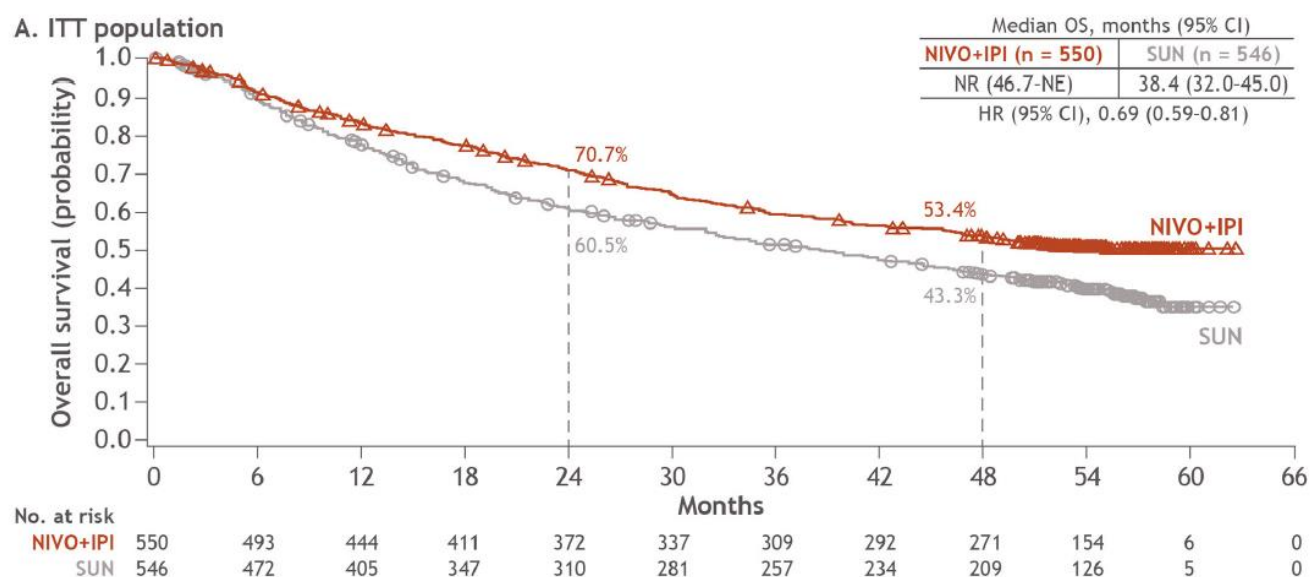
Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 3. Przeżycie całkowite – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (Albiges 2020)

W populacji ITT również odnotowano istotną statystycznie przewagę NIW+IPI nad SUN w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,69 [95%CI: 0,59; 0,81]), mediany OS nie osiągnięto w grupie NIW+IPI względem 38,4 miesiąca w grupie SUN. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 53,4% w grupie NIW+IPI oraz 43,3% w grupie SUN.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 4. Przeżycie całkowite – populacja ITT (Albiges 2020)

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywna odpowiedź na leczenie, wśród pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, wyniosła 41,9% (95%CI; 37; 47) w grupie NIW+IPI w porównaniu do 26,8% (95%CI: 23; 31) 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, 10,4% vs 1,4%).

W populacji ITT obiektywna odpowiedź na leczenie została osiągnięta u 39,1% (95%CI: 35; 43) pacjentów w grupie NIW+IPI oraz u 32,4% [95%CI: 29; 37] 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 2,6%). U pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do SUN odnotowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

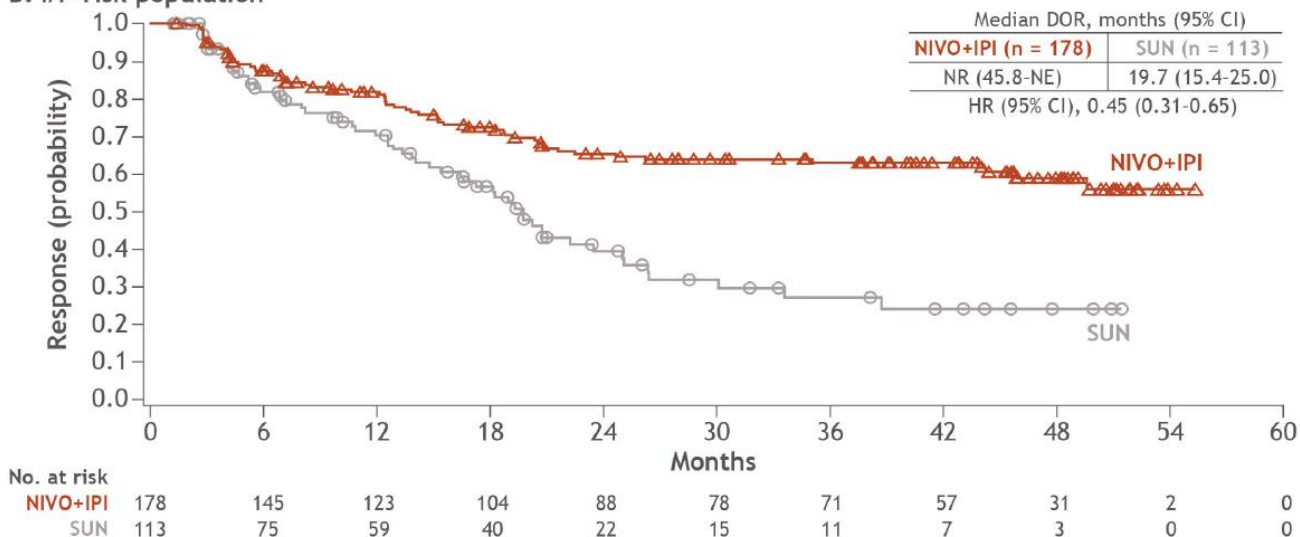
Tabela 8. Odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależny komitet radiologów po min. 4 letniej obserwacji, w grupach pacjentów ITT oraz z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem (Albiges 2020)

Ocena odpowiedzi na leczenie		Populacja ITT		Pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem	
		NIW+IPI (N=550)	SUN (N=546)	NIW+IPI (N=425)	SUN (N=422)
ORR (95%CI), %		39,1 (35 - 43)	32,4 (29 - 37)	41,9 (37 - 47)	26,8 (23 - 31)
		P= 0,0134		P<0,0001	
Najlepsza odpowiedź na leczenie	CR	59 (10,7)	14 (2,6)	44 (10,4)	6 (1,4)
	PR	156 (28,4)	163 (29,9)	134 (31,5)	107 (25,4)
	SD	198 (36,0)	230 (42,1)	131 (30,8)	187 (44,3)
	PD	97 (17,6)	77 (14,1)	82 (19,3)	71 (16,8)
	Nieosiągalne do oceny	38 (6,9)	57 (10,4)	32 (7,5)	48 (11,4)
	b,d	2 (0,4)	5 (0,9)	2 (0,5)	3 (0,7)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres), miesiące		2,8 (0,9-35,0)	4,0 (0,6-23,6)	-	-
Trwająca odpowiedź na leczenie, (%)		n=215 140 (65,1)	n=177 92 (52,0)	n=178 116 (65,2)	n=113 56 (49,6)
Mediana trwania odpowiedzi, miesiące		NO	23,7	NO	19,7
4-letnia odpowiedź na leczenie (95% CI), %		59% (0,51 - 0,66)	30% (0,21 - 0,39)	59% (0,50 - 0,67)	24% (0,14 - 0,36)
Trwająca odpowiedź na leczenie (pacjenci z CR)		19/59 (32,2%)	3/14 (21,4%)	17/44 (38,6%)	2/6 (33,3%)
Trwająca odpowiedź na leczenie (pacjenci z PR)		28/156 (17,9%)	9/163 (5,5%)	24/134 (17,9%)	4/107 (3,7%)

Wśród subpopulacji pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 17 z 44 pacjentów (38,6%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 24 ze 134 pacjentów (17,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie. W grupie NIW+IPI nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, w grupie SUN wyniosła ona 19,7 mies.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 8 oraz na rycinie poniżej.

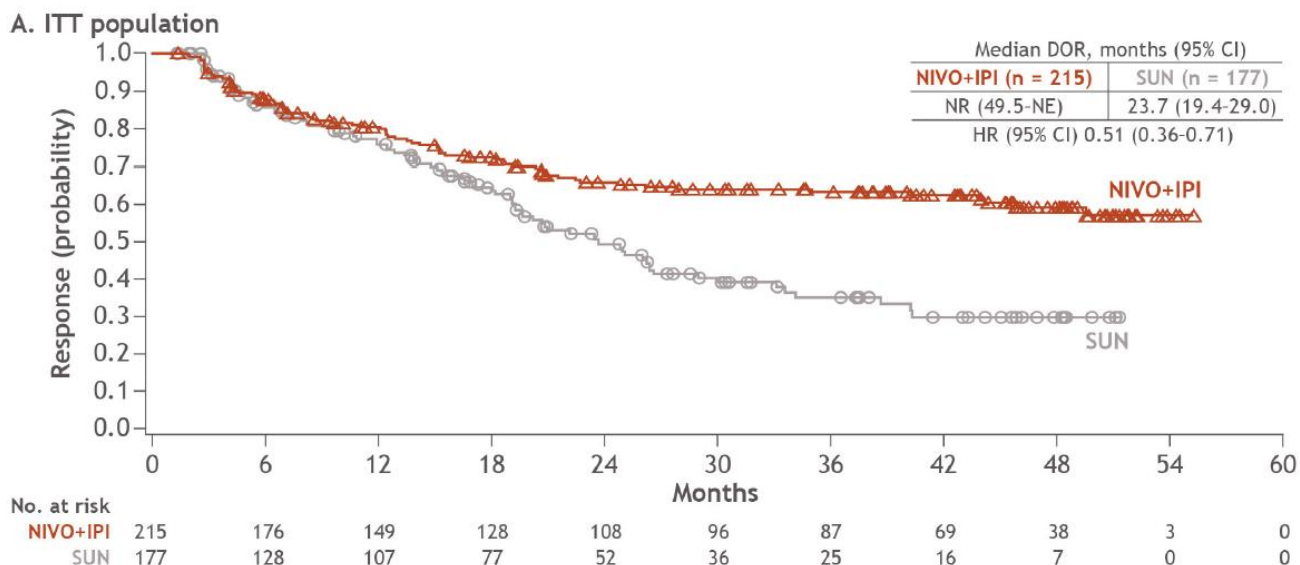
B. I/P-risk population



Rycina 5. Czas trwania odpowiedzi – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem (Albiges 2020)

W populacji ITT, w grupie NIW+IPI, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 19 z 59 pacjentów (32,2%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 28 ze 156 pacjentów (17,9%) z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast w grupie SUN, odpowiedź na leczenie trwa nadal u 3 z 14 pacjentów (21,4%) z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz u 9 ze 163 pacjentów (5,5%) z częściową odpowiedzią na leczenie. W grupie NIW+IPI nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, w grupie SUN wyniosła ona 23,7 mies.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 8 oraz na rycinie poniżej.



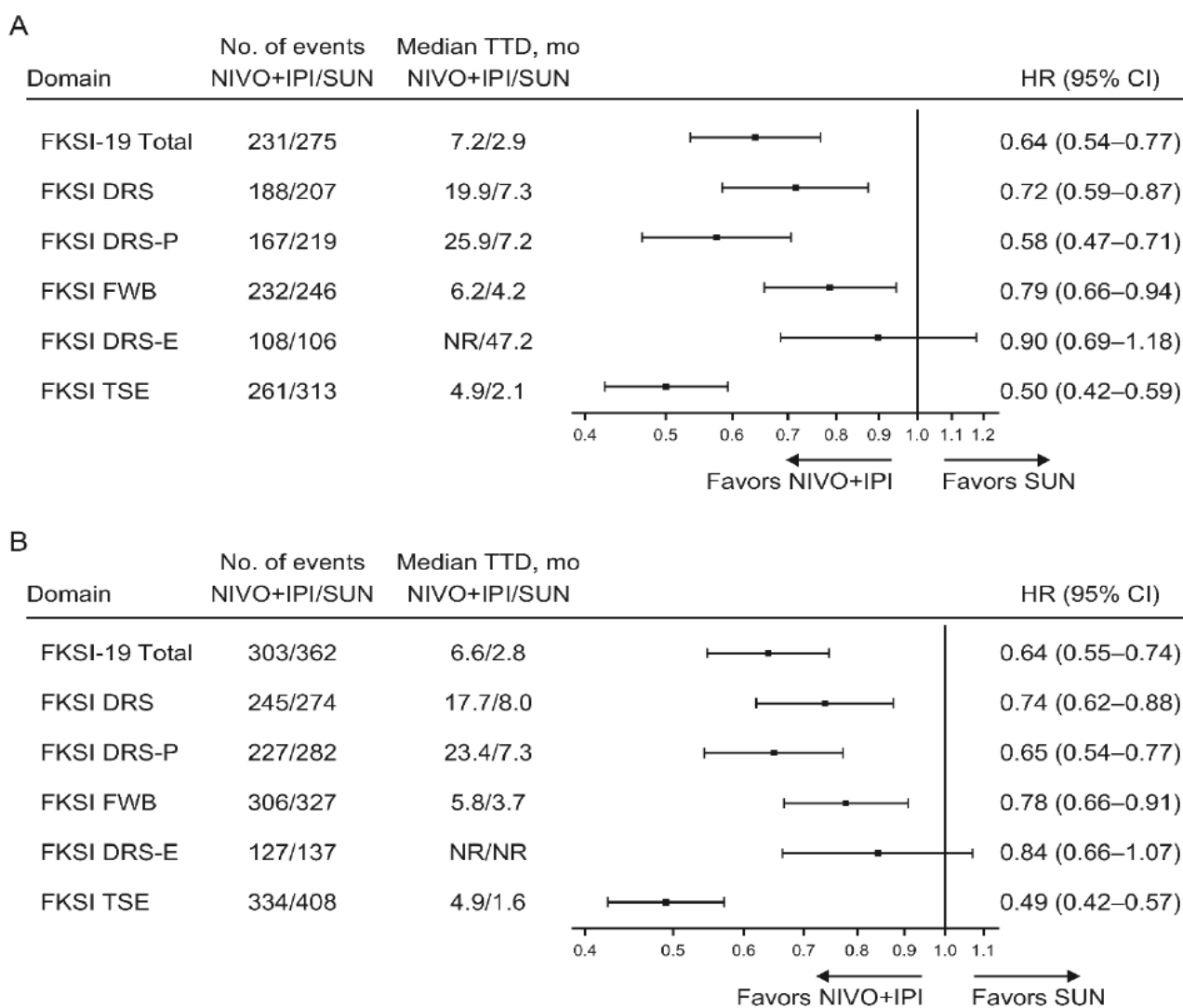
Rycina 6. Czas trwania odpowiedzi – populacja ITT (Albiges 2020)

Jakość życia

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Motzer 2020* (dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w zakresie jakości życia 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 7. Czas do potwierdzenia pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza FKSI-19; A – pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem; B – populacja ITT (Motzer 2020)

Bezpieczeństwo

W badaniu CheckMate 214, leczenie otrzymało i zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa 547 osób z grupy NIW+IPI oraz 535 osób z grupy SUN. Zdarzenia niepożądane (AEs) 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 – 47,9% vs 64,1%.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem (Albiges 2020)

Zdarzenie niepożądane	N (%)			
	NIW+IPI (N=547)		SUN (N=535)	
	Jakikolwiek stopień ciężkości	3-4 stopień ciężkości	Jakikolwiek stopień ciężkości	3-4 stopień ciężkości
AEs związane z zastosowanym leczeniem ogółem	514 (94,0)	262 (47,9)	521 (97,4)	343 (64,1)
AEs związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia w ciągu 30 dni od ostatniej dawki	124 (22,7)	84 (15,4) *	70 (13,1)	39 (7,3) *

Zdarzenie niepożądane	N (%)			
	NIW+IPI (N=547)		SUN (N=535)	
	Jakikolwiek stopień ciężkości	3-4 stopień ciężkości	Jakikolwiek stopień ciężkości	3-4 stopień ciężkości
AEs związane z leczeniem, które wystąpiły u >20% pacjentów w którejkolwiek grupie				
Zmęczenie	209 (38,0)	24 (4)	266 (50)	51 (10)
Świąd	169 (31)	3 (0,5)	50 (9)	0
Biegunka	155 (28)	21 (4)	284 (53)	31 (6)
Wysypka	126 (23)	10 (2)	70 (13)	0
Nudności	110 (20)	8 (1)	208 (39)	7 (1)
Niedoczynność tarczycy	90 (16)	2 (0,4)	143 (27)	1 (0,2)
Zmniejszenie apetytu	76 (14)	7 (1)	135 (25)	6 (1)
Wymioty	61 (11)	4 (0,7)	116 (22)	10 (2)
Zaburzenia smaku	26 (5)	0	118 (22)	1 (0,2)
Zapalenie jamy ustnej	25 (5)	0	151 (28)	14 (3)
Zapalenie błon śluzowych	15 (3)	1 (0,2)	155 (29)	15 (3)
Nadciśnienie	12 (2)	4 (0,7)	220 (41)	91 (17)
Rumień dłoniowo-podeszwy	6 (1)	1 (0,2)	234 (44)	50 (9)

* na podstawie Motzer 2020 z krótszego okresu obserwacji

AEs związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 124 osób (22,7%) w grupie NIW+IPI oraz u 70 pacjentów (13,1%) 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.

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 NIW+IPI, skojarzeniem inhibitor PD-L1 + inhibitor VEGF i 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 NIW+IPI, 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).

W pierwszej linii leczenia, ORR u pacjentów leczonych skojarzeniem NIW+IPI, 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 NIW+IPI, 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.

HR dla zgonu dla skojarzenia NIW+IPI 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 10. Wyniki dla 1. linii leczenia w badaniu retrospektywnym Yip 2018

Punkt końcowy	NIW+IPI (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 NIW+IPI (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 NIW+IPI ($p=0,2$). Czas do kolejnego leczenia (TNT) wyniósł 19,7 mies. w grupie IOVE w porównaniu z 17,9 mies. w grupie NIW+IPI ($p=0,4$).

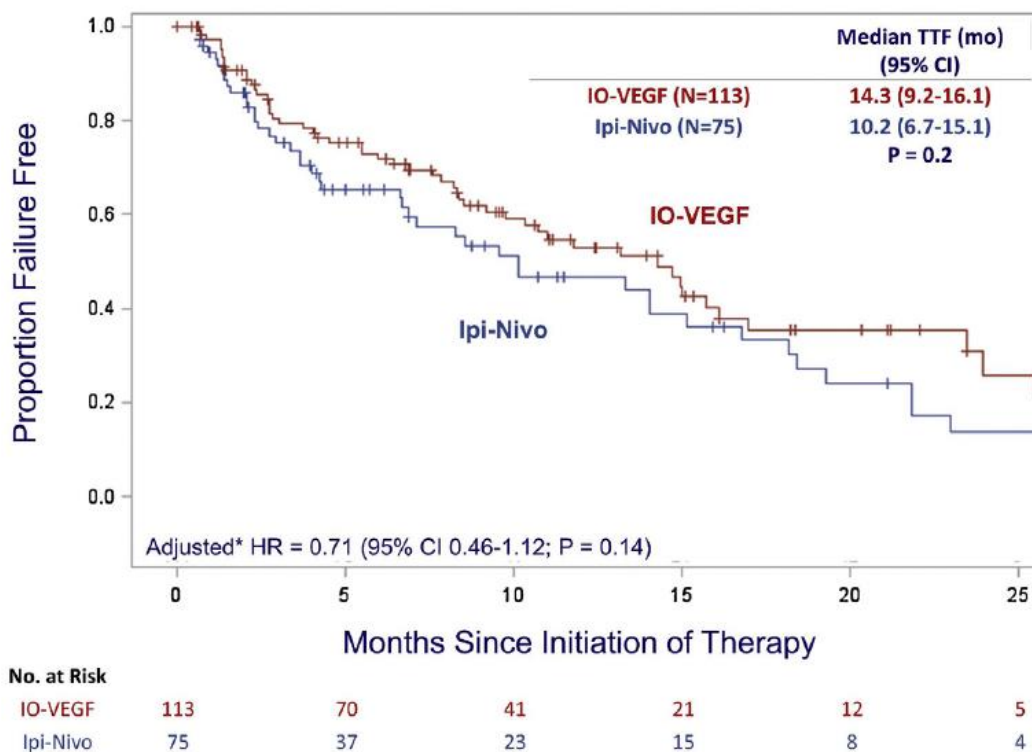
Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach ($p = 0,17$; Ryc. 8 i 9).

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], $p=0,14$).

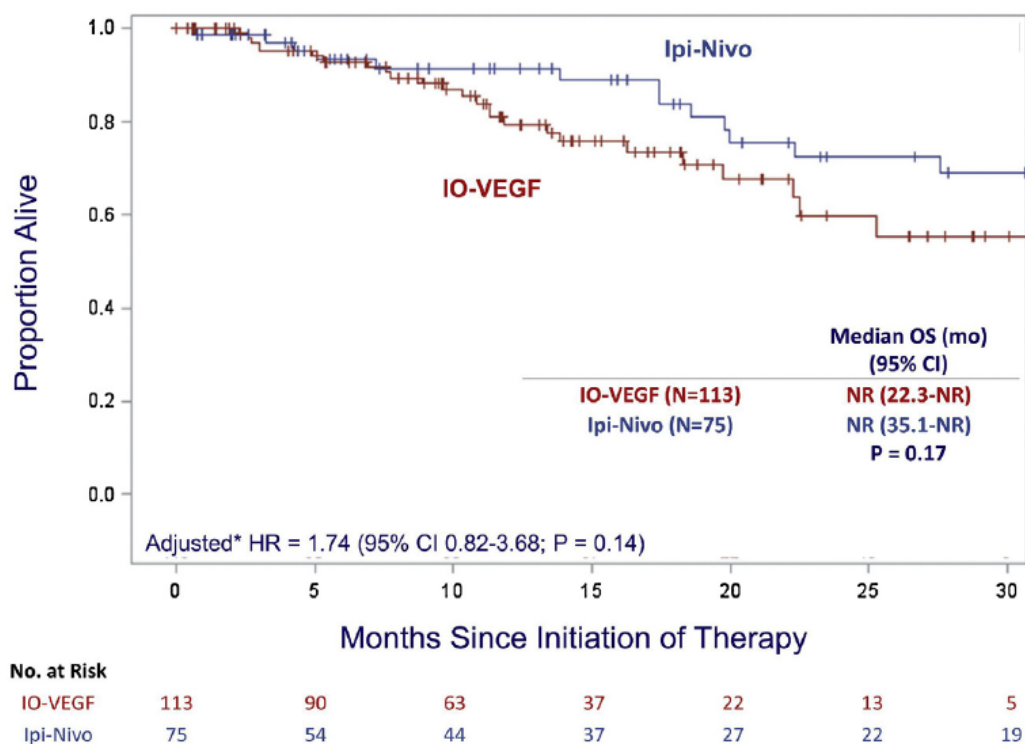
Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tymi dwiema kohortami pod względem najlepszej odpowiedzi ($p=0,3$).

Wyniki leczenia pierwszego rzutu zamieszczono w tabeli 11.

Ograniczając analizę do pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, nie odnotowano istotnej różnicy w RR pomiędzy grupami IOVE i NIW+IPI (37% vs 35%, $p=0,16$). Porównując IOVE i NIW+IPI, 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 ($p=0,3$).



Rycina 8. Czas do niepowodzenia leczenia skojarzonego 1-liniowego.



Rycina 9. Przeżycie całkowite dla leczenia skojarzonego 1-liniowego.

Tabela 11. Wyniki dla 1. linii leczenia w badaniu retrospektywnym Dudani 2019

Punkt końcowy	IOVE (N=113)	NIW+IPI (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 immunoonkologiczna + 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			

Kido 2020

Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 16 miesięcy. Nie było różnicy w rozłożeniu grup ryzyka pośredniego i niekorzystnego między grupami NIW+IPI a TKIs (48% vs. 42%, $p = 0,394$). W grupie NIW+IPI 36 (69%) pacjentów ukończyło 4 cykle leczenia ipilimumabem.

ORR był IS wyższy w grupie NIW+IPI niż w grupie TKIs (38,5% vs 22,9%, $p=0,018$), w tym odsetki CR wyniosły odpowiednio 3,9% oraz 0,9%.

Nie było IS różnicy między grupami pod względem PFS i OS (nieskorygowane), 1-roczy PFS osiągnęło 60% pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 41% pacj. w grupie TKIs, $p=0,266$, a mediana PFS wyniosła 17 miesięcy w porównaniu do 8,5 mies. w grupie TKIs (HR = 0,68, 95% CI 0,45–1,01; $p=0,091$). Mediana OS nie została osiągnięta w grupie NIW+IPI, grupie TKIs wyniosła 24 mies. (HR = 0,74, 95% CI 0,45–1,20, $p=0,266$), 1-roczy PFS osiągnęło 77% pacjentów w grupie NIW+IPI w porównaniu do 67% w grupie TKIs.

Analizy skorygowane o IPTW (ang. inverse probability of treatment weighting) wykazały, że PFS (HR=0,60, $p=0,039$) i OS (HR=0,51, $p=0,037$) były IS dłuższe w grupie NIW-IPW niż w grupie TKIs.

W subpopulacji o rokowaniu pośrednim IMDC ORR był IS wyższy w grupie NIW-IPI niż w grupie TKIs 52% vs 25%, ($p=0,010$). Nieskorygowane PFS i OS nie różniły się istotnie między grupami ($p= 0,527$ i $0,075$ odpowiednio).

Tabela 12. Wyniki dla 1. linii leczenia pacjentów NIW+IPI vs TKIs w badaniu retrospektywnym Kido 2020

Punkt końcowy	NIW+IPI (N=52)	TKIs (N=226)	p-value
ORR	38,5%	22,9%	0,018
CR	3,9%	0,9%	-
PR	34,6%	22%	-
PFS	17 mies.	8,5 mies	
PFS nieskorygowany*	HR = 0,68 (95% CI 0,45–1,01)		0,091
1-roczy PFS nieskorygowany*	60%	41%	
PFS skorygowany*	HR = 0,60 (95% CI 0,37–0,97)		0,039
OS	NO	24 mies.	
OS nieskorygowany*	HR = 0,74 (95% CI 0,45–1,20)		0,266
1-roczy OS nieskorygowany*	77%	67%	
OS skorygowany*	HR = 0,51 (95% CI 0,27–0,95)		0,037
Subpopulacja z ryzykiem pośrednim IMDC (N= 159)			
ORR	14/27 (52%)	33/132 (25%)	0,01
PFS nieskorygowany*	HR = 0,82 (95% CI: 0,45-1,47)		0,527

PFS skorygowany*	HR = 0,88 (95% CI: 0,35-2,20)	0,788
OS nieskorygowany*	HR = 1,12 (95% CI: 0,47-2,71)	0,075
OS skorygowany*	HR = 0,87 (95% CI: 0,35-2,17)	0,766
Skróty: CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); IMDC - The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; NO – nie osiągnięto; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); TKIs - inhibitory kinazy tyrozynowej *korygowanie IPTW (ang. inverse probability of treatment weighting) do zmiennych		

Między grupami NIW+IPI vs TKIs nie było IS różnicy w zakresie występowania jakichkolwiek AEs (71% vs 81%, p=0,131) oraz ciężkich AEs (przynajmniej 3 stopnia, 37% vs 50%, p=0,091), jednakże liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs była IS wyższa w grupie NIW+IPI niż w grupie TKIs, 69% vs 17%, p<0,001.

Liczba pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAEs), oraz ciężkie irAEs (przynajmniej 3 stopnia) wyniosła odpowiednio 36 (69%) i 19 (37%) w grupie NIW+IPI. Spośród ciężkich irAE zaobserwowano dwa (3,9%) przypadki irAE stopnia V, którymi były niewydolność wątroby i stwardnienie zanikowe boczne. Głównym ciężkim irAE była niedoczynność przysadki (n=6), oraz śródmiąższowe zapalenie płuc (n=4).

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo w monoterapii należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Dane zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 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 niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 26.11.2020 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, EAU www.uroweb.org,
- amerykańskie: NCCN www.nccn.org.

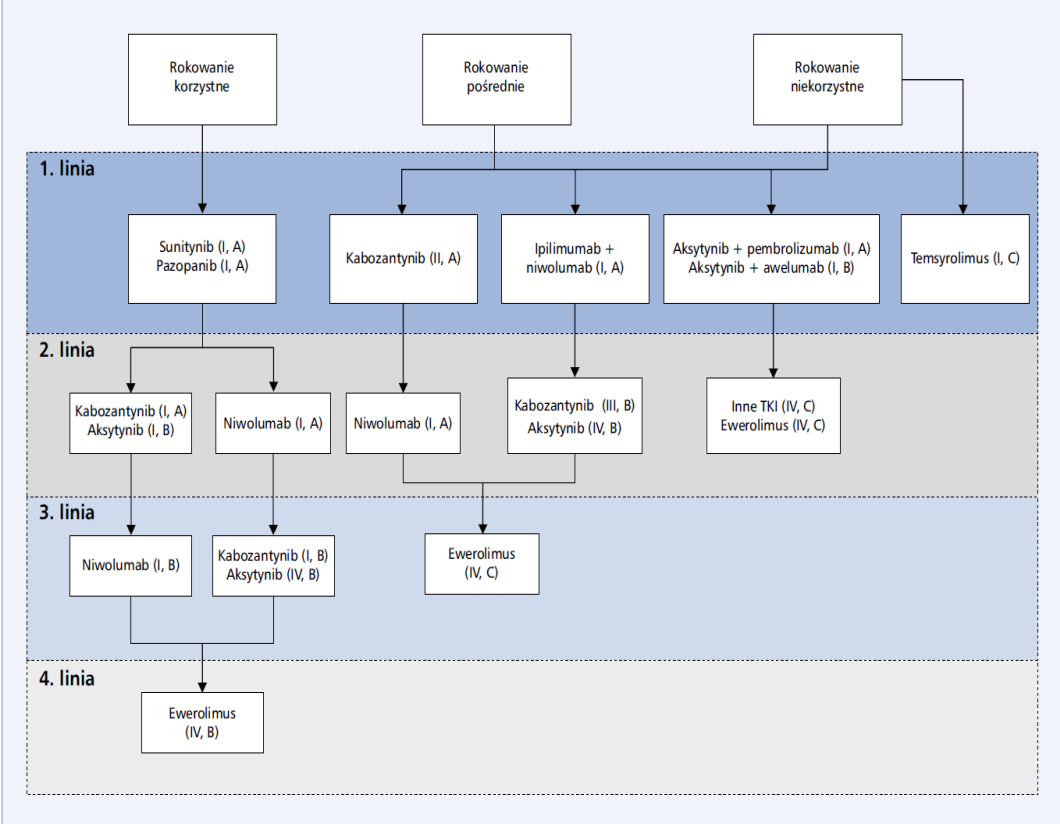
Zidentyfikowano 5 dokumentów zawierających wytyczne odnoszących się do postępowania w ocenianym wskazaniu: amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN), europejskie European Association of Urology aktualizowane w 2020 roku (EAU), europejskie European Society for Medical Oncology z 2019 roku 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 2020 roku (PTOK).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje											
NCCN 2021 (USA)	Wytyczne leczenie raka nerki											
	Terapia systemowa dla nawrotu lub stadium IV choroby <u>Leczenie jasnokomórkowego RCC:</u> W ramach I linii:											
	<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"> • aksytynib+pembrolizumab; • pazopan b, • sunitynib </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab+niwolumab, • aksytynib+awelumab • kabozatynib (kat. 2B), </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • aktywny nadzór, • aksytynib (kat. 2B), • wysokie dawki IL-2 </td> </tr> <tr> <td>Pośrednie/niekorzystne</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab+niwolumab (kat. 1), • aksytynib+pembrolizumab (kat. 1), • kabozatynib </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • pazopanib, • sunityn b, • aksytynib+awelumab </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • aksytynib (kat. 2B), • wysokie dawki IL-2, • temsrolimus </td> </tr> </tbody> </table>	Rokowanie	Preferowane schematy	Inne rekomendowane	Przydatne w szczególnych przypadkach	Korzystne	<ul style="list-style-type: none"> • aksytynib+pembrolizumab; • pazopan b, • sunitynib 	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab+niwolumab, • aksytynib+awelumab • kabozatynib (kat. 2B), 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywny nadzór, • aksytynib (kat. 2B), • wysokie dawki IL-2 	Pośrednie/niekorzystne	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab+niwolumab (kat. 1), • aksytynib+pembrolizumab (kat. 1), • kabozatynib 	<ul style="list-style-type: none"> • pazopanib, • sunityn b, • aksytynib+awelumab
Rokowanie	Preferowane schematy	Inne rekomendowane	Przydatne w szczególnych przypadkach									
Korzystne	<ul style="list-style-type: none"> • aksytynib+pembrolizumab; • pazopan b, • sunitynib 	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab+niwolumab, • aksytynib+awelumab • kabozatynib (kat. 2B), 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywny nadzór, • aksytynib (kat. 2B), • wysokie dawki IL-2 									
Pośrednie/niekorzystne	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab+niwolumab (kat. 1), • aksytynib+pembrolizumab (kat. 1), • kabozatynib 	<ul style="list-style-type: none"> • pazopanib, • sunityn b, • aksytynib+awelumab 	<ul style="list-style-type: none"> • aksytynib (kat. 2B), • wysokie dawki IL-2, • temsrolimus 									
<p>Poziom dowód: 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 style="text-align: center;">Wytyczne dotyczą leczenia raka nerkowokomórkowego (ang. renal cell carcinoma, RCC)</p> <p>zalecenia dot. terapii systemowej w zaawansowanym/ przerzutowym RCC (wybrane dot. I linii leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab+aksytynib dla nieleczonych wcześniej pacjentów, z jasnokomórkowym mRCC niezależnie od rokowania (wg IMDC) – Silne zalecenie • ipilimumab+niwolumab dla nieleczonych wcześniej pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (wg IMDC) w jasnokomórkowym mRCC – Silne zalecenie • pacjenci, którzy nie otrzymali wszystkich czterech dawek leczenia ipilimumab+niwolumab z powodu toksyczności, powinni kontynuować monoterapię niwolumabem jeśli jest to możliwe i bezpieczne – słaba rekomendacja • sunityn b 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 • kabozatyn b 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 • nie stosować chemioterapii u pacjentów z mRCC – silne zalecenie <p>Rekomendacje EAU dla leczenia w I linii i kolejnych w jasnokomórkowym przerzutowym RCC:</p>											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Rokowanie (wg. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)	Standard opieki	Alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują inhibitorów punktów kontrolnych
	Korzystne rokowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/aksytyn b [1b] 	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib [1b] • Pazopanib (tylko dla pośredniego ryzyka) [1b]
	Pośrednie/niekorzystne rokowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/aksytyn b [1b] • Ipilimumab/niwolumab [1b] 	<ul style="list-style-type: none"> • Kabozatynib [2a] • Sunitynib [1b] • Pazopanib (tylko dla pośredniego ryzyka) [1b]
<p>Poziom dowodów i siła zaleceń: 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>			
ESMO 2020 (Europa)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne praktyki klinicznej dla diagnozy leczenia i obserwacji w raku nerkowokomórkowym</u></p> <p>Pierwsza linia leczenia dla pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z korzystnym rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + aksytynib (IA) Alternatywnie (kiedy rekomendowane leczenie nie jest dostępne lub przeciwwskazane): <ul style="list-style-type: none"> ○ sunitynib (IA) ○ pazopan b (IA) ○ tiwozanib (IIA) • z pośrednim rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab (IA) ○ pembrolizumab + aksytynib (IA) Alternatywnie (kiedy rekomendowane leczenie nie jest dostępne lub przeciwwskazane): <ul style="list-style-type: none"> ○ sunitynib (IB) ○ pazopan b (IB) ○ kabozatyn b (IIA) • z niekorzystnym rokowaniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab (IA) ○ pembrolizumab + aksytynib (IA) Alternatywnie (kiedy rekomendowane leczenie nie jest dostępne lub przeciwwskazane): <ul style="list-style-type: none"> ○ sunitynib (IA) ○ pazopan b (IA) ○ kabozatyn b (IIB) <p>Leczenie skojarzone pembrolizumab + aksytynib jest rekomendowane w I linii terapeutycznej jako opcja dla pacjentów z zaawansowaną chorobą [IA].</p> <p>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+aksytynib lub ipilimumab+niwolumab są przeciwwskazane lub te opcje leczenia są niedostępne [IA-IIB].</p> <p>Poziom dowodów: 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 Siła rekomendacji: A – zdecydowanie zalecane, dowody o wysokiej jakości, skuteczność interwencji przy znacznej korzyści klinicznej B – ogólnie zalecane, dowody o wysokiej lub umiarkowanej jakości, skuteczność interwencji z ograniczoną korzyścią kliniczną</p>		
PTOK 2020 (Polska)	Leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 <p>Ryc. Leczenie systemowe ccRCC w stadium zaawansowanym. TKI -inhibitory kinazy tyrozynowej Wybrane rekomendacje dotyczące leczenia w I linii dla pacjentów z rokowaniem pośrednim:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunityn b i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu (I, A). • Sunityn b i pazopanib mają potwierdzoną wartość, jednak u części chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć immunoterapie lub immunoterapie w połączeniu z inhibitorami kinaz (I, B). • 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 kabozantynbu 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). • zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamienne poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem (I, A). • Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynbem w odniesieniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiązać się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia (I, A). <p>Poziomy jakości dowodów naukowych:</p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktycznej klinicznej i/lub z opinii ekspertów</p> <p>Kategoria rekomendacji:</p> <p>A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C- wskazania określone indywidualnie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTU 2019 (Polska)</p>	<p>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki</p> <p>Leczenie chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki 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 m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib) oraz inhibitorami białki 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>Poziom dowodów i siła zaleceń: nie wskazano.</p>
<p>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); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PTU - Polskie Towarzystwo Urologiczne; VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. vascular endothelial growth factor)</p>	

Wszystkie opisane dokumenty wymieniają niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego jasnokomórkowego RCC. Stosowanie terapii niwolumab+ipilimumab w ramach I linii leczenia u pacjentów w pośrednim lub niekorzystnym ryzyku wg IMDC jest rekomendowane we wszystkich wytycznych poza dokumentem PTU 2019, gdzie wymienia się jedynie substancje wykorzystywane w immunoterapii bez podziału na linie leczenia i rokowanie pacjentów.

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.

Zgodnie ze wskazaniem zawartym we wniosku MZ, tj. zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) – leczenie podtrzymujące, leczenie pacjenta należałoby kontynuować niwolumabem, gdyż zapis „leczenie podtrzymujące” determinuje zastosowanie wyłącznie niwolumabu jako kontynuacji leczenia i uniemożliwia rozpatrywanie innych substancji jako komparatora.

W związku z powyższym uznano, że brak jest komparatora dla ocenianej technologii.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Opdivo, który jest aktualnie refundowany w ramach programów leków we wskazaniach: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, płaskonabłonkowy rak narządów szyi i głowy, czerniak skóry lub błon śluzowych, oporna i nawrotowa postać klasycznego chłoniaka Hodgkina.

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 14. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) /: ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020	6708,30 ^B	120 749,40 (brutto) ^B

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

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ (brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ który oszacowano na 120 749,40 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). Ponadto podany we wniosku schemat dawkowania (3 mg na kg masy ciała raz na 2 tygodnie) różni się od tego opisanego w ChPL (w drugiej fazie leczenia monoterapii niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie), jednakże jest zgodny z opisanym w badaniu CheckMate214.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

W oparciu o oszacowania z przedstawione w raporcie AWA Yervoy + Opdivo OT.4331.54.2019 ², dotyczącym leczenia raka nerki (ICD10: C64) w ramach programu lekowego można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. [REDACTED] osób (liczba pacjentów z rokowaniem pośrednim z uprzednio wykonaną nefrektomią).

Tabela 15. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto w populacji docelowej [PLN] na [REDACTED] pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]
wg obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020	[REDACTED]

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDACTED] pacjentów w fazie podtrzymania przez 3 miesiące wyniesie w przybliżeniu [REDACTED] do [REDACTED] zł brutto.

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: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

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

² 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.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Albiges 2020	A biges L, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. <i>ESMO Open</i> 2020;5(6): e001079.
Dudani 2019	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. <i>European Urology</i> 76 (2019) 861–867
Kido 2020	Kido K. et al. Comparison of nivolumab plus ipilimumab with tyrosine kinase inhibitors as first-line therapies for metastatic renal-cell carcinoma: a multicenter retrospective study. <i>Int J Clin Oncol</i> 2020; 10.1007/s10147-020-01797-5
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
Yip 2018	Yip SM et al. Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. <i>Cancer</i> 2018;124:3677-3683

Rekomendacje kliniczne

EAU 2020	European Association of Urology (EAU), tylko online: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (dostęp: 26.11.2020)
ESMO 2020	European Society for Medical Oncology. 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. Published online 21 February 2019 (ostatni dostęp: 26.11.2020) e-update algorytm 7.02.2020: https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm (ostatni dostęp: 26.11.2020) e-update rekomendacje 07.02.2020: https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations (ostatni dostęp: 26.11.2020) e update 26.02.2020 rekomendacje: https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2 (ostatni dostęp: 26.11.2020)
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 1.2021 – July 15, 2020. www.nccn.org (dostęp: 26.11.2020)
PTOK 2020	Wysocki P. i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym. <i>Oncol. Clin. Pract.</i> 2020, 16.
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne. Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Warszawa, 14 maja 2019. http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf (dostęp: 31.08.2020 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA 25.11.2020)
KRN	Raporty ze strony http://onkologia.org.pl/raporty/ (dostęp: 07.12.2020)
OT.4331.54.2019	„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. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AWA/ot.4331.54.2019_yervoy_opdivo_ipilimumab_niwolumab_rak_nerki_bip.pdf (dostęp: 09.09.2020 r.)
OT.422.53.2019	„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. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/142/RPT/142_OT.422.53.2019_opracowanie_RDTL_Opdivo_BIP.pdf (dostęp: 09.09.2020 r.)
OT.422.99/101.2020	„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 OT.422.101.2020” Data ukończenia: 9 września 2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/188/RPT/188_189_OT.422.99_2020_Yervoy_Opdivo_C64_BIP.pdf (dostęp: 30.11.2020)

- OPA 114/2020** Opinia nr 114/2020 z dnia 16 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia – terapia skojarzona z ipilimumabem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/188/REK/Opinia_RDTL_nr_114_2020_Opdivo_BIP.pdf (dostęp: 27.11.2020 r.)
- ORP 228/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 228/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/188/ORP/U_37_297_14092020_o_228_Opdivo_niwolumab_RDTL_zacz.pdf (dostęp: 27.11.2020 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 (dostęp: 27.11.2020 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_niwolumab_w_ref_zacz.pdf (dostęp: 27.11.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 30.11.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Search: #1 AND #2 AND #3 Filters: English, Polish, from 2020/8/1 - 3000/12/12	56
#6	Search: #1 AND #2 AND #3 Filters: English, from 2020/8/1 - 3000/12/12	56
#5	Search: #1 AND #2 AND #3 Filters: from 2020/8/1 - 3000/12/12	57
#4	Search: #1 AND #2 AND #3	332
#3	Search: (carcinoma, renal cell[MeSH Terms]) OR (renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])	869,793
#2	Search: (ipilimumab[Title/Abstract]) OR (ipilimumab[MeSH Terms])	3,866
#1	Search: (nivolumab[MeSH Terms]) OR (nivolumab[Title/Abstract])	5,747