



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu
nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia
(ICD-10 C64) – II linia leczenia

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

nr OT.422.147.2020

Data ukończenia: 02.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 przedsiębiorcy 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: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ESMO	European Society of Medical Oncology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności
CCRCC	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChRCC	chromofobowy rak nerkowokomórkowy
CR	pełna odpowiedź na leczenie
DCR	wskaźnik kontroli choroby
DRS	objawy związane z chorobą
EBM	skala jakości dowodów w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu (Evidence Based Medicine)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
IMAE	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym
IMDC	stopień ryzyka niepomyślnego rokowania według International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
MSKCC	stopień ryzyka niepomyślnego rokowania według Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	ssaczy cel rapamycyny – kinaza białkowa treoninowo-serynowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCRCC	niejasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OPA	opinia Prezesa Agencji
ORP	opinia Rady Przejrzystości
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	przeżycie całkowite
PD	progresja choroby
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PRCC	brodawkowaty rak nerkowokomórkowy
QoL	jakość życia
RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych

RECISTv1.1	kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie w wersji 1
RMC	nerkowy rak rdzeniasty
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SD	stabilizacja choroby
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
TNM	klasyfikacja zaawansowania nowotworu
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
VHL	von Hippel-Lindau
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	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	17
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	24
6. Konkurencyjność cenowa	27
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
8. Piśmiennictwo	29
9. Załączniki.....	30
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	30

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 6 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3408.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 6 listopada 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo, Nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka, 10mg/ml

we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10 C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Produkt Opdivo wielokrotnie był przedmiotem oceny przez Agencję we wskazaniach obejmujących leczenie raka nerkowokomórkowego, w różnych typach histologicznych, w skojarzeniach oraz w ramach różnych procedur refundacyjnych.

Mając na uwadze wszystkie zgromadzone informacje zdecydowano o przygotowaniu niniejszego raportu w sprawie oceny możliwości zastosowania nivolumabu w leczeniu zaawansowanego, niejasnokomórkowego raka nerki, po uprzednim stosowaniu temsyrolimusu lub innego inhibitora mTOR.

Problem zdrowotny

Rak nerki, czyli 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. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn, 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (odpowiednio, 1 525 i 939) spowodowanych RCC. Przyjmując rozpowszechnienie raka typu brodawkowatego zgodnie z tabelą powyżej, populację docelową można szacować na około 550 pacjentów rocznie, jednak należy uwzględnić również udział pacjentów w programie lekowym przyjmujących temsyrolimus.

W zależności od uzyskanego wyniku w skalach MSKCC lub IMDC pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Opdivo (nivolumab) z Yervoy (ipilimumab), Raport OT.422.99.2020, OT.422.101.2020, skutkiem następstw raka jasnokomórkowego nerki, będącego zbliżonym wskazaniem do wnioskowanego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: CheckMate 374 fazy IIIb/IV, publikacja Vogelzang 2020, jednoośrodkowe badanie z przeglądem i metaanalizą Chahoud 2019 oraz badanie retrospektywne Koshkin 2018.

Koshkin 2018 - zmiany typu brodawkowatego rozpoznano u 16 pacjentów (39%), badanie obejmowało pacjentów, u których nie stosowano uprzednio temsyrolimusu, jak we wnioskowanej populacji. Nivolumab jako 2 linię zastosowano u 82% pacjentów, stosujący uprzednio podobną linię leczenia stanowili 10% grupy badanej. Grupa z niekorzystnym rokowaniem stanowiła 15% lub 11% w zależności od skali (odpowiednio wg kryteriów MSCKK, IMDC). Wyniki w podgrupie z odpowiednim typem histologicznym były następujące: PR 14%, SD 21%, PD 64%. W grupie badawczej ogółem mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca, mediana OS nie została osiągnięta.

Chahoud 2019 - badanie obejmowało 12 pacjentów (30%) z potwierdzoną brodawkowatą charakterystyką histologiczną zmian, u których stosowano co najmniej dwie linie leczenia u 35% oraz więcej niż dwie u 50%, nie zamieszczono charakterystyki interwencji stosowanych przed nivolumabem. Ponadto pacjenci z niekorzystnym rokowaniem stanowili 20,9% wg kryteriów IMDC. Obiektywną odpowiedź uzyskano u jednego chorego z rakiem

typu brodawkowego typu 1 oraz u żadnego z pacjentów z typem 2. Po stratyfikacji według rozpoznania histopatologicznego mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca dla raka brodawkowego typu 1 oraz 9,7 miesiąca dla typu 2, mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca dla zmian brodawkowatych typu 1, dla typu 2 nie osiągnięto. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Profil bezpieczeństwa został oceniony jako akceptowalny.

Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374) – w badaniu rak brodawkowy zdiagnozowano u ponad połowy badanych (24 pacjentów), niekorzystne rokowanie charakteryzowało 16% uczestników, niwolumab w II linii został podany w 27% przypadków. W ramach I linii leczenia inhibitory mTOR stosowało 2 pacjentów, po jednym stosującym ewerolimus i temsyrolimus. W badaniu nie przedstawiono wyników analizy w podgrupach pod względem rozpoznania histopatologicznego, linii leczenia i grupy rokowniczej. Wyniki dla subpopulacji ogólnej badania: potwierdzony ORR wyniósł 13,6%, CR 2,3%, PR 11,4%. SD wystąpiła u 36,4%, progresja wystąpiła u 18 pacjentów 40,9%, spośród których 11 było z typem brodawkowym. Mediana PFS wyniosła 2,2 miesiąca, mediana dla OS wyniosła 11,8 miesiąca. Średni wynik przeprowadzony metodą VAS w ramach kwestionariusza EQ-5D ogólnie wykazuje poprawę w 100. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowej.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty z wytycznymi dotyczącymi leczenia raka nerkowokomórkowego ze szczególnym uwzględnieniem raka z przeważającą komponentą niejasnokomórkową: polskie wytyczne dwóch organizacji (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013 i Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2019) oraz 2 dokumenty zagranicznych organizacji (European Society for Medical Oncology 2019, National Comprehensive Cancer Network 2020).

Wytyczne PTOK 2020 nie odnoszą się do możliwości zastosowania wnioskowanej technologii, PTU 2019 wskazuje na możliwość leczenia z zastosowaniem immunoterapii, wykorzystującej między innymi wnioskowaną technologię, ESMO 2019 ze względu na brak danych umożliwiających konstruowanie zaleceń dla niejasnokomórkowego raka nerki nie podaje specyficznych rekomendacji dla drugiej linii leczenia, w szczególnych sytuacjach dopuszcza się stosowanie algorytmu postępowania jak w CCRCC. Rekomendacje leczenia systemowego choroby zaawansowanej uwzględniają możliwość zastosowania niwolumabu z ipilimumabem. NCCN 2020, wskazują na możliwość wykorzystania niwolumabu dla niektórych grup pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerki.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które co do zasady jest refundowaną technologią lekową w Polsce

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii (240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.) wynosi ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RTDL u 210 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie ██████████ zł brutto.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 6 listopada 2020 r., znak PLD.4530.3408.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 6 listopada 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo, Nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 10mg/ml

we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10 C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia doprecyzowano, iż analizowany pacjent ma 62 lata, z rozpoznaniem nowotworem nerki w stadium uogólnienia, rozpoznanie histopatologiczne „rak brodawkowy” z niekorzystnej grupy rokowniczej, w dobrym stanie ogólnym (WHO – 1). Obwodowe węzły chłonne niepowiększone. Chory wydolny krążeniowo-oddechowo. Brzuch miękki, niebolesny. Wątroba i śledziona – niepowiększone. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia choroby zasadniczej zastosowano 9 cykli temsyrolimusu w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki w stadium zaawansowania z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi z wykorzystaniem leku temsyrolimus”. Obecnie w badaniach obrazowych u pacjenta znamiona progresji choroby – wobec czego wyczerpano możliwości zastosowania leków w ramach dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Opinia konsultanta w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na problem zdrowotny

W związku z otrzymanym wnioskiem odnośnie wydania opinii dotyczącej możliwości zastosowania u pacjenta niwolumabu stwierdzam, że wniosek jest merytorycznie uzasadniony. Zastosowanie leczenia w świetle dostępnych wczesnych danych jest jedyną opcją postępowania terapeutycznego u pacjenta z rozpoznaniem rakiem nerki w stadium uogólnienia o histopatologii innej niż rak jasnokomórkowy.

Pacjent do tej pory był leczony temsyrolimusem w ramach programu lekowego (niekorzystna grupa rokownicza) – w związku z tym wykorzystano wszystkie dostępne metody leczenia. Aktualnie pacjent ma progresję choroby.

Do tej pory przedstawiono pojedyncze badania z zastosowaniem niwolumabu w non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): CheckMate 374 (CA209-374), study C A209-99M (Italian EAP), study CA209-254 (Israel EAP) oraz Koshkin et al. Retrospective Analysis (US sites), w których pacjenci uzyskiwali obiektywną korzyść kliniczną – opisy poszczególnych badań przedstawiam w załączeniu. Obiektywne odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym profilu toksyczności uzyskano odpowiednio w 25%, 19%, 44% i 49% przypadków. Prawdą jest, że grupy pacjentów w poszczególnych badaniach nie są zbyt liczne, ale należy pamiętać, że są to jak na razie wstępne obserwacje.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi w wyniku zastosowania niwolumabu w tym wskazaniu, przy braku innych potencjalnie skutecznych metod leczenia stwarza pacjentowi jedyną szansę na wydłużenie przeżycia.

Wcześniejsze oceny Agencji

W 2016 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego "leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)". Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 119/2016, RPA 71/2016].

W 2018 roku Rada Przejrzystości wydała opinie ORP 223/2018 w zakresie zasadności wprowadzenia zmian kryteriów kwalifikacji do programu lekowego „Leczenia raka nerki (ICD-10 C64)”, gdzie uznała za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego, polegających na stosowaniu kabozantynibu lub niwolumabu w trzeciej linii leczenia, w tym niwolumabu w schematach:

- interferon alfa → aksytynib → niwolumab
- sunitynib → ewerolimus → niwolumab
- sunitynib → aksytynib → niwolumab
- sunitynib → kabozantynib → niwolumab

- pazopanib → ewerolimus → niwolumab
- pazopanib → aksytynib → niwolumab
- pazopanib → kabozantynib → niwolumab

W 2019 roku wnioskowano o skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem, w ramach programu lekowego „leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, wówczas Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka [SRP 107/2019, RPA 105/2019].

Ponadto produkt leczniczy Opdivo był wielokrotnie oceniany w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) we wskazaniach obejmujących leczenie nowotworów złośliwych nerki:

- w ramach III linii leczenia, rak jasnokomórkowy nerki, po zastosowaniu pazopanibu i aksytynibu, Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 214/2019, OPA 56/2019];
- jako III lub kolejna linia terapii, rak jasnokomórkowego nerki w stadium rozsiewu, po zastosowaniu flutamidu, gosereliny, RTH, apoflutamu, leuproreliny, bikalutamidu, difereliny, abirateronu i docetakselu, Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne pod warunkiem dobrego stanu funkcjonalnego pacjenta [ORP 224/2019, OPA 59/2019];
- w I linii leczenia stadium rozsiewu raka jasnokomórkowego nerki, z przeciwwskazaniami do zastosowania TKI, Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 373/2019, OPA 104/2019];
- sarkomatoidalnego raka nerkowokomórkowego G4, Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 102/2020, OPA 49/2020];
- w I linii leczenia, u pacjentów z jednocześnie występującym rakiem prostaty, w skojarzeniu z ipilimumabem, Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 229/2019, OPA 115/2019].

Mając na uwadze wszystkie zgromadzone informacje zdecydowano o przygotowaniu niniejszego raportu w sprawie oceny możliwości zastosowania niwolumabu w leczeniu zaawansowanego, niejasnokomórkowego raka nerki, po uprzednim stosowaniu temsyrolimusu lub innego inhibitora mTOR.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli 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. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

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 (proksymalnych) CCRCC	65-80	Zmiany segmentów chromosomu 3p występują w 70–90% CCRCC Inaktywacja genu von Hippel – Lindau (VHL) poprzez mutację	Większość CCRCC występuje jako pojedynczy guz: sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy Ogólnie komórki mają wyraźną cytoplazmę, są otoczone odrębną błoną

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
		i hipermetylację promotora Zysk chromosomu 5q Utrata chromosomów 8p, 9p i 14q KDM6A / UTX, SETD2, KDM5C / JARID1C, MLL2	Najczęściej dotyka mężczyzn po 60-70 r.ż. 2 - 4% przypadków prezentowanych w ramach dziedzicznego zespołu nowotworowego	komórkową i zawierają okrągłe i jednolite jądra.
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek dalszych (dystalnych) (ang. <i>chromophilic carcinoma</i>) PRCC	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2) Trisomia chromosomów 7 i 17 Utrata chromosomu Y u mężczyzn w sporadycznej PRCC Trisomia chromosomu 7 w dziedzicznej PRCC Zysk chromosomów 12, 16 i 20 Rzadkie mutacje Metproto-onkogenu	Obustronny, wielogniskowy Najczęściej dotyka mężczyzn po 60-70 r.ż. Mniej agresywny nowotwór niż CCRCC Większość guzów występuje sporadycznie, ale niektóre mogą rozwinąć się u członków rodzin z dziedziczną PRCC	PRCC typu 1 składa się z brodawek pokrytych pojedynczą lub podwójną warstwą małych prostopadłościennych komórek o skąpej cytoplazmie, PRCC typu 2 składa się z brodawek pokrytych dużymi komórkami eozynofilowymi ułożonymi w sposób nieregularny lub pseudostratyfikowany Komórki zawierające ziarnistości
Rak chromofobny (ang. <i>chromophobic carcinoma</i>) ChRCC	5	Utrata chromosomów: Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 Zespół Brit-Hogg-Dube	ChRCC pochodzi z korowego przewodu zbiorczego Większość przypadków pojawia się sporadycznie Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą, obfitą cytoplazmą eozynofilową (komórki blade i komórki eozynofilowe z halo okołojądrowym), zawierające struktury siateczkowate, mikronaczynia, wykazuje głównie stałą strukturę
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

VHL - von Hippel-Lindau

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

Źródło: raport OT.4331.54.2019

Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2-3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. 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 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn, 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (odpowiednio, 1 525 i 939) spowodowanych RCC. Przyjmując rozpowszechnienie raka typu brodawkowatego zgodnie z tabelą powyżej, populację docelową można szacować na około 550 pacjentów rocznie, jednak należy uwzględnić również udział pacjentów w programie lekowym przyjmujących temsyrolimus, tj. 210 pacjentów w 2019 r.

Źródło: raport OT.4331.54.2019, KRN 2020, statystyki.nfz.gov.pl

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 niepomysłnego 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) występowanie niedokrwistości;
- 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > górnej granicy 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:

- 1) stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego,
- 2) stężenie hemoglobiny,
- 3) czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów (<1 roku),
- 4) skorygowane stężenia wapnia,
- 5) liczbę płytek krwi oraz
- 6) liczbę neutrofilii we krwi obwodowej.

W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2018, ESMO 2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Opdivo (niwolumab) z Yervoy (ipilimumab), Raport OT.422.99.2020, OT.422.101.2020, skutkiem następstw raka jasnokomórkowego nerki, będącego zbliżonym wskazaniem do wnioskowanego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

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

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, fiołka, 10 mg/ml, (40 mg/4ml)
Wnioskowane wskazanie	nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) – II linia leczenia
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p>

	<p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Wnioskowane dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących niwolumabu w leczeniu II linii po zastosowaniu temsyrolimusu nowotworu złośliwego nerki w stadium uogólnienia wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.11.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 *Strategia wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia, typ brodawkowaty druga linia leczenia, (uprzednie wykorzystanie inhibitorów mTOR z uwzględnieniem temsyrolimusu)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	niwolumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badanie pierwotne spełniające rozszerzone kryteria włączenia, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowanej definicji populacji dla wnioskowanego wskazania, zakwalifikowana pracą jest opisem subpopulacji badania otwartego CheckMate 374, IIIb/IV fazy. Włączono również pracę będącą opisem doświadczeń z jednego ośrodka połączonych z przeglądem literatury i metaanalizą oraz jedno badanie retrospektywne, wieloośrodkowe. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej w celu odnalezienia dodatkowych dowodów, które mogły być inaczej indeksowane niż założenia strategii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych odpowiedniej jakości i z właściwego poziomu EBM dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: CheckMate 374 fazy IIIb/IV, publikacja Vogelzang 2020, jednoośrodkowe badanie z przeglądem i metaanalizą Chahoud 2019 oraz badanie retrospektywne Koshkin 2018.

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Koshkin 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie zadeklarowano</p>	<p>- <u>rodzaj badania:</u> badanie retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>- <u>okres obserwacji:</u> okres obserwacji został zdefiniowany jako czas od daty pierwszej dawki niwolumabu do daty ostatniej wizyty kontrolnej lub udokumentowanej daty zgonu</p> <p>- <u>interwencja:</u> niwolumab w monoterapii</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - histologicznie potwierdzony NCCRCC w stadium rozsiewu - co najmniej jedna dawka niwolumabu w monoterapii - dostępność badań laboratoryjnych i obrazowych przed rozpoczęciem leczenia - do oceny odpowiedzi, pacjenci powinni mieć co najmniej jeden skan po rozpoczęciu leczenia niwolumabem lub kliniczną progresję po rozpoczęciu leczenia <p><u>Liczba pacjentów</u> 41 pacjentów</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> co najmniej jedna linia leczenia mogąca zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sunityn b, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, kabozantynib, gemcytabinę z cisplatiną, karboplatiną z taksanami, sorafenib, bewacyzumab z ewerolimusem, atezolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> - RECISTv1.1 był używany do określenia obiektywnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) - całkowite przeżycie (OS) zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia aż do zgonu - czas trwania odpowiedzi został zdefiniowany dla pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR jako czas od wstępnej dokumentacji odpowiedzi do dnia PD potwierdzonej radiologicznie - bezpieczeństwo stosowania
<p>Chahoud 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie zadeklarowano</p>	<p>- <u>rodzaj badania:</u> badanie retrospektywne, jednoośrodkowe</p> <p>- <u>okres obserwacji:</u> średnio 24,5 miesiąca</p> <p>- <u>interwencja:</u> niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony NCCRCC w stadium rozsiewu przez eksperta w dziedzinie patomorfologii - co najmniej jedna dawka niwolumabu w monoterapii lub terapii skojarzonej <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie (RMC) lub RCC z odróżnicowaniem mięsaków <p><u>Liczba pacjentów</u> 40 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ORR - CR/PR - DCR definiowane jako CR, PR lub SD - PFS - OS

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CheckMate 374 Vogelzang 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb Company</p>	<p>- <u>rodzaj badania:</u> badanie open-label fazy IIIb/IV</p> <p>- <u>okres obserwacji:</u> do 100 dni od ostatniej dawki badanego leku (około 2 lata)</p> <p>- <u>interwencja:</u> niwolumab w monoterapii 240 mg co 2 tygodnie dożylnie, we wlewie 30-minutowym</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaawansowany lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (RCC) - przeważająca histologia jasnokomórkowa: <ul style="list-style-type: none"> o co najmniej 1, ale nie więcej niż 2 wcześniejsze schematy leczenia ogólnoustrojowego czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego (anty-VEGF) o nie więcej niż 3 wszystkie wcześniejsze schematy leczenia systemowego w leczeniu choroby zaawansowanej lub z przerzutami o osoby, u których wcześniej zastosowano mTOR - niejasnokomórkowa histologia komórek: <ul style="list-style-type: none"> o 0-3 wcześniejsze terapie systemowe i może obejmować inhibitor mTOR - przerzuty do mózgu, jeśli są bezobjawowe, bez obrzęku i nie bez kortykosteroidów ani radioterapii - $\geq 70\%$ wg skali wydajności Karnofsky'ego (KPS) - dopuszczalne są wszystkie wyniki prognostyczne Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby z jakąkolwiek aktywną chorobą autoimmunologiczną lub historią choroby autoimmunologicznej - ciężkie reakcje nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne - wcześniejszy nowotwór, aktywny w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów uleczalnych miejscowo, które zostały wyleczone - znana choroba związana z HIV lub AIDS - wszelkie pozytywne testy na wirus zapalenia wątroby typu B lub C, wskazujące na ostrą lub przewlekłą infekcję - rozpoznanie nerkowego raka rdzeniastego (RMC) lub RCC z odróżnicowaniem mięsaków <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>44 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorządowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek uczestników, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych o wysokim stopniu (stopień 3-4 i 5) o podłożu immunologicznym (IMAE) [rama czasowe: do 100 dni od podania ostatniej dawki badanego leku (około 2 lata)] według kryteriów Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute (NCI CTCAE) w wersji 4.0 <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jeśli uczestnik nigdy nie doświadczył danego zdarzenia zdarzeniowego, zostanie oceniany w ostatnim dniu kontaktu. - mediana czasu do ustąpienia zdarzeń niepożądanych - zdarzenia, które pogorszyły się do stopnia 5 (zgon) lub mają datę rozstrzygnięcia równą dacie śmierci, są uważane za nierozwiązane - odsetek uczestników, którzy otrzymali lek immunomodulujący z powodu zdarzenia o podłożu immunologicznym - odsetek uczestników, którzy otrzymali więcej niż 40 mg odpowiedników prednizonu w zdarzeniu o podłożu immunologicznym - całkowity czas trwania wszystkich leków immunomodulujących podanych w zdarzeniu o podłożu immunologicznym - ORR, PFS, OS, QoL

NCCRCC – niejasnokomórkowy typ histologiczny raka nerkowokomórkowego, RECISTv1 - kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie w wersji 1, RMC - nerkowy rak rdzeniasty, RCC – rak nerkowokomórkowy, DCR - wskaźnik kontroli choroby VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, mTOR - ssaczy cel rapamycyny – kinaza białkowa treoninowo-serynowa, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności, IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, MSKCC - stopień ryzyka niepomyślnego rokowania, ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, CR – pełna odpowiedź na leczenie, PD – progresja choroby, QoL – jakość życia

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Koshkin 2018

Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia niwolumabem wynosiła 58 lat (zakres 33–82). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (71%) i mieli stan sprawności 0 (40%) lub 1 (47%) w skali ECOG.

Najczęściej występującymi w grupie były zmiany typu brodawkowego (16 pacjentów, 39%), inne obejmowały zmiany niesklasyfikowane, guza chromofobowego, raka przewodu zbiorczego, raka z translokacją Xp11 oraz śluzowego raka kanalikowego i wrzecionowokomórkowego. Podział grup ryzyka według kryteriów MSKCC dla pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni systemowo był u 21% korzystny, w 64% przypadków pośredni i dla 15% zły, a według kryteriów IMDC odpowiednio: 27%, 62% i 11%. Większość pacjentów (73%) miała wcześniej nefrektomię. Przerzuty występowały w chwili rozpoznania u nieco ponad połowy (54%) pacjentów. 1–2 linie leczenia systemowego były zastosowane u 82% pacjentów, 4 pacjentów (10%) miało wcześniej trzy lub więcej terapii systemowych, 3 pacjentów (8%) nie otrzymywało żadnego leczenia systemowego przed niwolumabem. Do najczęściej stosowanych wcześniej terapii ogólnoustrojowych należały sunitynib (63%), pazopanib (27%), aksytynib (10%) i ewerolimus (10%). Żaden z pacjentów włączonych do analizy nie był wcześniej leczony IL-2.

W ogólnej kohorcie 41 pacjentów mediana czasu trwania leczenia niwolumabem wyniosła 3,0 miesiące (zakres 0–13,1 miesiący), a mediana liczby dawek niwolumabu otrzymanych przez pacjentów wynosiła 7 (zakres 1–28). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,5 miesiąca (zakres 0,6–18,4 miesiąca) mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wśród pacjentów z PR wynosiła 5,1 miesiąca (zakres 1,2–13,3). Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z PR nie została osiągnięta w momencie analizy, jednak spośród 7 pacjentów z PR, 5 miało ciągle odpowiedzi w momencie analizy, 4 pacjentów nadal otrzymywało niwolumab. Spośród 3 pacjentów, którzy przerwali leczenie niwolumabem po początkowej odpowiedzi na leczenie, dwóch przerwało leczenie z powodu progresji choroby, jeden z powodu nietolerancji leczenia. W momencie analizy 4 z 7 respondentów miało czas odpowiedzi co najmniej 4 miesiące. Łącznie 27 pacjentów miało progresję choroby w okresie obserwacji, a 13 pacjentów zmarło (11 po udokumentowanej progresji choroby). Mediana PFS wyniosła 3,5 miesiąca (95% CI: 1,9; 5,0 miesiący). Mediana OS nie została osiągnięta, a całkowity czas przeżycia w dziesięciomiesięcznym punkcie od rozpoczęcia leczenia niwolumabem wyniósł 68% (17/25). Większość pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia niwolumabem, było w stanie otrzymać kolejne leczenie systemowe (18 z 27 pacjentów, 67%), 6 z tych pacjentów otrzymało kolejne linie leczenia.

Tabela 7. Odpowiedź na leczenie niwolumabem w grupie z rozpoznaniem i potwierdzonym w badaniach histopatologicznych niejasnokomórkowym rakiem typu brodawkowego nerki

Typ histologiczny	n	PR	SD	PD	Nie oceniono
Brodawkowaty	16	2 14%	3 21%	9 64%	2

n – liczność grupy, *PR* – częściowa odpowiedź na leczenie, *SD* – stabilizacja choroby, *PD* – progresja choroby

Monoterapia niwolumabem była ogólnie tolerowana w tej kohorcie pacjentów, większość pacjentów nie pominęła żadnej planowanej dawki terapeutycznej. Leczenie niwolumabem musiało zostać odroczone lub opóźnione przynajmniej raz, w przypadku 34% (14/41) pacjentów. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane (TRAE) dowolnego stopnia odnotowano u 37% (15/41) pacjentów, podczas gdy TRAE prowadzące do hospitalizacji wystąpiły u 12% (5/41). Nie było zgonów związanych z leczeniem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z leczeniem (obserwowanych u >5% leczonych pacjentów) należały zmęczenie/złe samopoczucie (12%, 5 pacjentów), gorączka (10%, 4 pacjentów), wysypka/toksyczność skórna (10%, 4 pacjentów) i niedoczynność tarczycy (7%, 3 pacjentów). Spośród cięższych TRAE jeden pacjent miał niewydolność oddechową wymagającą intubacji, która była potencjalnie związana z niwolumabem, a u jednego wystąpił blok serca trzeciego stopnia. U dwóch pacjentów wystąpiły reakcje gorączkowe 4. stopnia wymagające hospitalizacji. Spośród 31 pacjentów w tym badaniu, którzy zaprzestali przyjmowania niwolumabu w momencie analizy, 25 (81%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 6 (19%) z powodu nietolerancji leczenia.

Wnioski autorów

Monoterapia niwolumabem wykazała działanie przeciwnowotworowe w populacji pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami. Wobec braku dostępnych danych perspektywnych, analiza ta potwierdza stosowanie niwolumabu u pacjentów z przerzutami NCCRCC.

Komentarz analityków Agencji - ograniczenia

Badanie obejmuje pacjentów, u których nie stosowano uprzednio temsylolimusu, jak we wnioskowanej populacji, jednak ze względu na brak badań bezpośrednio obejmujących taką linię leczenia oraz mając na uwadze farmakologiczne działanie zbliżone do ewerolimusu (pochodne syrolimusu, selektywne inhibitory mTOR) zdecydowano o przedstawieniu wyników tego badania. Pacjenci stosujący uprzednio ewerolimus stanowili 10% grupy badanej. Ponadto we wniosku wskazano, że pacjent należy do grupy niekorzystnego rokowania, w badaniu pacjenci z tak sklasyfikowanym rokowaniem stanowili 15% lub 11% w zależności od skali (odpowiednio wg kryteriów MSCKK, IMDC)

W badaniu nie przedstawiono analizy w podgrupach dla punktów PFS lub OS ze względu na histologiczny rodzaj zmian oraz linię leczenia systemowego, warto jednak zauważyć, że grupa z rozpoznaniem zmian typu brodawkowatego stanowiła 39% badanych, 1 lub 2 linie stosowało 82% pacjentów.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w grupie PRCC nie był wysoki, względnie korzystne działanie wykazano dla 35% badanych, nie odnotowano żadnego przypadku pełnej odpowiedzi, PR odnotowano u 14% pacjentów, SD w przypadku 21%.

Wykazana skuteczność niwolumabu w grupie badanej wymaga zestawienia z danymi przeżycia pacjentów, którzy nie przyjmują żadnej aktywnej terapii.

Jakość dowodu oceniono na bardzo niską, obarczoną dużym ryzykiem niepewności.

Chahoud 2019

W analizie retrospektywnej zidentyfikowano 40 pacjentów; wśród których 12 (30%) miało potwierdzoną brodawkowatą histologię zmian, 11 (27,5%) nie zostało sklasyfikowanych, u 5 (12,5%) stwierdzono raka chromofobowego, 3 (7,5%) miało translokację Xp11.2, 8 (20%) miało składową prążkowaną >20%, 1 (2,5%) miał MTSC. Mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia niwolumabem wynosiła 58,5 roku (IQR, 43,8–65,9), większość pacjentów stanowili mężczyźni (32, 80%), z chorobą o średnim ryzyku według kryteriów IMDC (25, 72,5%) i ECOG 1-2 (37, 92,5%). U 65% chorych czas do rozpoczęcia leczenia systemowego był krótszy niż 1 rok. Większość pacjentów (31/40) otrzymywała niwolumab w monoterapii, 9 pacjentów otrzymywało niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub terapią ukierunkowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (4 pacjentów). Niwolumab jako terapię drugiej lub dalszej linii stosowało 34 badanych (85%), nefrektomię wykonano u 33 (82,5%).

ORR dla całej kohorty wyniósł 20,6% (7/34; [95% CI, 8,7; 37,9]), DCR wyniósł 70,5% [52,5; 84,9]. CR obserwowano u 8,8% [1,9; 23,7], PR obserwowano u 11,8% [3,3; 27,5], SD 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia niwolumabem obserwowano u 35,2% [19,7; 59,5] badanej populacji. Odsetek ORR był różny w zależności od wcześniejszego leczenia oraz rozpoznania patomorfologicznego. Obiektywną odpowiedź uzyskano u jednego chorego z rakiem typu brodawkowatego typu 1 (1/4, 25% [0,6%; 80,6%]) oraz u żadnego z pacjentów z typem 2 (0/6, 0%; [0%; 45,9%]). Pacjenci otrzymujący niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub środkami celowanymi mieli wyższy średni ORR w porównaniu z pacjentami otrzymującymi niwolumab w monoterapii.

W publikacji zawarto również przegląd piśmiennictwa, do którego włączono dwa retrospektywne badania u pacjentów z przerzutowym NCCRCC, którzy otrzymali blokadę punktów kontrolnych PD-1/PD-L1. Badania łącznie obejmowały 124 pacjentów z histologią NCCRCC i RCC ze składową prążkowaną >20%, 112 pacjentów miało przeprowadzoną ocenę odpowiedzi na leczenie. ORR i DCR dla całej kohorty wynosiły odpowiednio 18,6% [11,9%; 26,4%] i 53,4% [44,2%; 62,5%]. Zarówno ORR, jak i DCR były spójne w badaniach, stwierdzono nieistotną heterogeniczność.

Ogółem w całej kohorcie odnotowano 21 zgonów (52,5%), u 33 pacjentów (82,5%) wystąpiła progresja choroby lub zdarzenia śmiertelne. Mediana PFS dla całej kohorty wyniosła 4,9 miesiąca [3,5; 10,3]. Analiza przeżycia wolnego od progresji według typu histologicznego wykazała, że mediana PFS wyniosła 3,1 miesiąca [2,23; ne] dla raka brodawkowatego typu 1 oraz 9,7 miesiąca [4,7; ne] dla typu brodawkowatego 2. Mediana PFS dla pacjentów nieleczonych wyniosła 11,0 miesięcy [1,8; ne], podczas gdy u pacjentów otrzymujących niwolumab jako leczenie systemowe drugiej linii mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca [3,93; ne]. Mediana PFS dla pacjentów stosujących niwolumab w monoterapii wyniosła 4,3 miesiąca [3,4; 7,0], 44,5 miesiąca [5,5; ne] u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Mediana OS dla całej kohorty wyniosła 21,7 miesiąca [7,8; ne]. Wskaźnik 12-miesięcznego OS wyniósł 57% [43%; 76%]. Po stratyfikacji według rozpoznania histopatologicznego mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca [3,2; ne] dla zmian brodawkowatych typu 1, dla typu 2 nie osiągnięto. Mediana OS dla pacjentów nieleczonych nie została

osiągnięta, natomiast dla pacjentów otrzymujących niwolumab jako leczenie systemowe drugiego rzutu wyniosła 22,7 miesiąca [11; ne]. Mediana OS dla pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii wyniosła 11,6 miesiąca [6,0; 22,8] i nie została osiągnięta dla pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Profil bezpieczeństwa został oceniony jako akceptowalny, przy czym 7,5% (3/40) miało toksyczność immunologiczną stopnia 3 związaną z leczeniem.

Tabela 8. Wyniki skuteczności dla niwolumabu u pacjentów z brodawkowatym typem raka nerkowokomórkowego, II lini leczenia i dla monoterapii, w odniesieniu do populacji badania, wyniku metaanalizy

Zmienne	N (n)	ORR n CR/PR	SD n	PD n	Mediana PFS [miesiące]	Mediana OS [miesiące]
PRCC t. 1	6 (4)	25% 0/1	25% 1	50% 2	3,2	3,6
PRCC t. 2	6 (6)	0% 0/0	83,3% 5	16,7% 1	9,8	ne
II linia leczenia	14 (11)	27,3% 1/2	63,7% 7	9% 1	5,6	22,7
Monoterapia	31 (25)	12% 2/1	52% 13	36% 9	4,3	11,6
Populacja ogółem	40 (36)	17,5% 3/7	49,9% 17	29,5% 10	4,9	21,7
Wynik metaanalizy	124 (112)	18,6%	34,8%	-	-	-

N – liczność grupy całkowitej, n – liczność grupy ocenionej, ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, CR – pełna odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite, ne – nie oszacowano

Wnioski autorów

Przeprowadzona analiza potwierdza bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną blokady szlaku PD-1/PD-L1 jako monoterapii lub skojarzenia w leczeniu NCCRCC, ale dane dotyczące przeżycia są niedojrzałe do interpretacji. Dane sugerują, że niwolumab może być odpowiedni stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z NCCRCC i RCC ze składową prążkową >20%, odpowiednio do pierwszej i drugiej linii. Kabozantynib należy rozważyć w leczeniu pacjentów z rakiem brodawkowatym typu 2.

Komentarz analityków Agencji - ograniczenia

Badanie obejmowało pacjentów, u których stosowano co najmniej dwie linie leczenia u 35% oraz więcej niż dwie u 50%, nie zamieszczono charakterystyki interwencji stosowanych przed niwolumabem. Ponadto pacjenci z niekorzystnym rokowaniem stanowili 20,9% wg kryteriów IMDC.

Przeprowadzona przez autorów publikacji metaanaliza obejmuje włączone do przeglądu Agencji badanie Koshkin 2018 oraz McKay 2018, które nie zostało zidentyfikowane w strategii wyszukiwania. Badanie metodologicznie jest zbliżone do badania Koshkin, jednak uwzględnia więcej interwencji, osłabiając tym samym wynik dla samego niwolumabu, stosowanego w monoterapii, nie podano również charakterystyki interwencji stosowanych uprzednio, w związku z czym wiarygodność wyników przeprowadzonej metaanalizy nie jest możliwa do oceny, dalsze wykorzystanie i wnioskowanie na podstawie tego wyniku jest ograniczone.

Autorzy zamieścili w publikacji informację, która wskazuje na dłuższe parametry przeżycia, zarówno PFS jak i OS u pacjentów nieleczonych niż stosujących monoterapię lub leczenie skojarzone z wykorzystaniem niwolumabu.

Jakość dowodu oceniono na bardzo niską, obarczoną dużym ryzykiem niepewności.

Vogelzang 2020 (subpopulacja CheckMate 374)

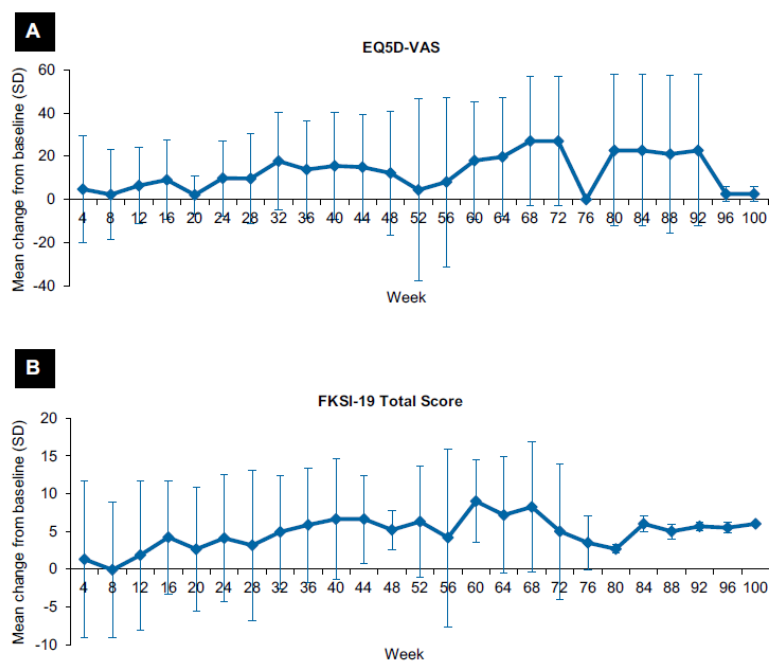
Subpopulacja obejmowała 44 pacjentów z zaawansowanym NCCRCC, typy histologiczne obejmowały: brodawkowaty (54,5%), chromofobowy (15,9%), niesklasyfikowany (18,2%), z translokacją genetyczną (4,5%), raka przewodu żołądka (2,3%) i inne (4,6%). Zgodnie z kryteriami MSKCC największą grupę stanowili pacjenci ze średnimi prognozami (43,2%), korzystne prognozy odnotowano dla 40,9% uczestników, niekorzystne stwierdzono u 15,9% badanych. Włączeni pacjenci w znacznej mierze nie byli wcześniej leczeni systemowo, niwolumab był pierwszą linią interwencyjną (65,9%), 27,3% pacjentów otrzymało niwolumab jako drugą linię. W grupie z rozpoznaniem PRCC w ramach poprzednich linii leczenia pacjenci otrzymywali pazopanib (3, 25%), temsrolimus (1, 8,3%), ewerolimus (1, 8,3%), kabozantynib (5, 41,7%), sunitynib (2, 16,7%), aksytynib (1, 8,3%) oraz niwolumab (1, 8,3%).

Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata (32-89), w większości byli to mężczyźni (72,7%), KPS od 80 do 100 (90,9%). W punkcie odcięcia danych (1 maja 2018 r.), wszyscy pacjenci w kohorcie z zaawansowanym NCCRCC mieli przerwane leczenie, najczęściej z powodu progresji choroby (72,7%), z powodu toksyczności (6,8%), TRAE (4,5%), rezygnacji z leczenia (4,5%) i innych powodów (11,4%). Mediana czasu obserwacji wynosiła 11 miesięcy (0,4-27), minimalny okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Pacjenci otrzymywali średnio 8 dawek (1-52). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 3,3 miesiąca [2,0; 5,6].

Potwierdzony ORR zgodnie z RECIST v1.1 wyniósł 13,6% [5,2; 27,4]. CR zostało osiągnięte przez 1 pacjenta (2,3%) (histologia chromofobowa i bez wcześniejszej terapii systemowej), PR przez 5 pacjentów (11,4%). SD wystąpiła u 16 pacjentów (36,4%). Progresja wystąpiła u 18 pacjentów (40,9%), spośród których 11 było z typem brodawkowatym. Mediana czasu do obiektywnej odpowiedzi wyniosła 1,7 miesiąca (1,3-5,2), a mediana DOR 10,2 miesiąca [5,6; ne]. Mediana PFS wyniosła 2,2 miesiąca [1,8; 5,4]. Mediana OS wyniosła 11,8 miesiąca [8,9; ne], 18 pacjentów (40,9%) otrzymało kolejne leczenie systemowe.

Nie wystąpiły IMAE wysokiego stopnia ciężkości ani związane z leczeniem. IMAE dowolnego stopnia to niedoczynność tarczycy/zapalenie tarczycy (3 [6,8%]), nadczynność tarczycy (2 [4,5%]), wysypka (2 [4,5%]), zapalenie przysadki (1 [2,3%]) i zapalenie/dysfunkcja nerek (1 [2,3%]). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem dowolnego stopnia były nudności (9 [20,5%]), zmęczenie (7 [15,9%]) i świąd (5 [11,4%]). U dwóch pacjentów (4,5%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Ocena jakości życia została dokonana w oparciu o kwestionariusze EQ-5D i FKSI-19, które ukończono u > 85% badanych do 100. tygodnia, z wyjątkiem tygodni 48. (71,4%) i 76. (66,7%). Średni wynik przeprowadzony metodą VAS w ramach kwestionariusza EQ-5D ogólnie wykazuje poprawę w 100. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowej. Całkowity wynik FKSI-19 po wizycie początkowej oraz podwyniki domen DRS-emocjonalnej, fizycznej i generalnej oceny samopoczucia funkcjonalnego również ogólnie uległy poprawie. Jednak wyniki FKSI-19 pozostał podobny od wizyty początkowej do 100. tygodnia.



Rysunek 1. Wykres jakości życia pacjentów w badaniu Vogelzang 2020

Wnioski autorów

Podsumowując, u pacjentów z zaawansowanym NCCRCC zakwalifikowanych do badania CheckMate 374 obserwowano obiecującą skuteczność monoterapii niwolumabem, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wyniki wskazują, że monoterapia niwolumabem w stałej dawce 240 mg jest korzystną opcją leczenia dla pacjentów z zaawansowanym NCCRCC.

Komentarz analityków Agencji - ograniczenia

Badanie obejmuje szerszą populację pacjentów niż wnioskowana, zgodnie z wnioskiem charakterystyka pacjentów powinna obejmować brodawkowaty typ raka nerkowokomórkowego, grupę z niekorzystnym rokowanie wg skal prognostycznych oraz drugą linię leczenia po zastosowanych inhibitorach mTOR, w badaniu rak brodawkowaty zdiagnozowano u ponad połowy badanych, niekorzystne rokowanie charakteryzowało 16% uczestników, niwolumab w II linii został podany w 27% przypadków. W ramach I linii leczenia inhibitory mTOR stosowało 2 pacjentów, po jednym stosującym ewerolimus i temsyrolimus, w związku z bardzo małą liczną grupą wnioskowanie jest ograniczone.

W badaniu nie przedstawiono wyników analizy w podgrupach pod względem rozpoznania histopatologicznego, linii leczenia i grupy rokowniczej.

Jakość dowodu oceniono na średnią, obarczoną ryzykiem niepewności, metodologicznie jest to badanie przeprowadzone poprawnie, aczkolwiek nie zawiera w załącznikach danych surowych pozwalających na wyekstrahowanie danych odpowiadających specyfice wnioskowanej populacji.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Do działań niepożądanych leczenia niwolumabem ogółem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z ChPL ipilimumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasotę ketonową.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby: rak nerkowokomórkowy

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

Informacje ze stron URPL i EMA

URPL

Nie zidentyfikowano specyficznych komunikatów dotyczących produktu leczniczego Opdivo

EMA

EMA/568014/2018 Rev.1

W dniu 26 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął negatywną opinię, zalecając odmowę zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych Opdivo i Yervoy. Zmiana dotyczyła dodania obu leków w skojarzeniu w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki). Firmą, która złożyła wniosek o zmianę pozwolenia, jest Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, wnioskodawca może zażądać ponownego rozpatrzenia opinii w terminie 15 dni od otrzymania powiadomienia o negatywnej opinii.

EMA/799169/2018

W dniu 15 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab). Zmiana dotyczy jednoczesnego stosowania obu leków w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki). Firmą, która złożyła wniosek o zmianę pozwolenia, jest Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. W dniu 26 lipca 2018 r. CHMP pierwotnie wydał negatywną opinię dotyczącą stosowania produktów Opdivo i Yervoy w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Na wniosek firmy CHMP ponownie rozpatrzył sprawę. Po ponownej ocenie CHMP przyjął ostateczną pozytywną opinię w dniu 15 listopada 2018 r., zalecając przyznanie zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktów Opdivo i Yervoy, jednocześnie Komitet zwrócił się do firmy o przeprowadzenie badania w celu zebrania dalszych danych.

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.

Zgodnie z wnioskiem złożonym do EMA Opdivo porównywano z ewerolimusem (inny lek przeciwnowotworowy) w jednym badaniu głównym z udziałem 821 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których choroba nasiliła się pomimo wcześniejszego leczenia. Pacjenci, którym podawano lek Opdivo, przeżywali średnio 25,0 miesiąca, w porównaniu z 19,6 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących ewerolimus.

W jednym badaniu głównym z udziałem 1 096 dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym porównywano leczenie lekiem Opdivo i ipilimumabem z leczeniem sunitynibem, innym lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Wyniki pokazały, że w przypadku pacjentów, u których występuje umiarkowane lub wysokie ryzyko szybkiego postępu raka, czas przeżycia u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był ogólnie dłuższy niż u pacjentów otrzymujących sunitynib. Po 24 miesiącach przy życiu pozostawało 66,5% pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone, w porównaniu z 52,9% w grupie przyjmującej sunitynib. Ponadto odpowiedź na leczenie wystąpiła u 41,6% pacjentów (177 z 423) otrzymujących leczenie skojarzone, w porównaniu z 26,5% pacjentów (112 z 416) otrzymujących sunitynib. Czas przeżycia bez nasilenia się choroby wyniósł 11,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, w porównaniu z 8,4 miesiąca u pacjentów otrzymujących sunitynib.

Warto zauważyć, że niniejszy wniosek dotyczy raka nerkowokomórkowego z komponentą niejasnokomórkowa, co stanowi zawężenie wskazania, które obejmuje ogólnie raka nerki.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 20.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — rak nerki</p> <p>Współcześnie brak jest danych, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia systemowego raków nie-ccRCC. Niemniej dla występującego najczęściej brodawkowatego RCC akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania ccRCC.</p> <p><u>Dru ga linia leczenia systemowego</u> – po wykorzystaniu temsyrolimusu w ramach pierwszej linii leczenia brak rekomendowanych opcji terapeutycznych.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
PTU 2019 (Polska)	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU z 2018 r.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</u></p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalif kujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, niwolumab interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aksytynib, cabozantynib, lenwatynib, tywozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
ESMO 2019 aktualizacja 2020 (Europa)	<p>Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: [Rak nerkowokomórkowy: wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnozy, leczenia i obserwacji ESMO]</p> <p><u>Leczenie raka niejasnokomórkowego</u></p> <p>Po leczeniu pierwszego rzutu na podstawie dostępnych danych brak jest zaleceń dotyczących dalszego leczenia. Jednak w przypadku guzów brodawkowatych, które są najczęstszymi nowotworami NCCRCC, użycie algorytmu dla CCRCC jest dopuszczalną opcją w szczególnych sytuacjach.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku choroby zaawansowanej/przerzutowej</u></p> <p>Skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu jest zalecane u pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem [I, A; Punktacja ESMO-MCBS v1.1¹: 3],</p>

¹ ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – skala (1-5) oceniająca korzyść kliniczną. W przypadku wskazań nie prowadzących do wyleczenia najwyższą możliwą oceną jest 5, przy czym 4 również należy wziąć pod uwagę jako podstawę procesu refundacyjnego, 1-3 – ograniczone możliwości wykorzystania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kabozantynib jest zatwierdzony przez EMA jako produkt przeznaczony dla pacjentów z pośrednim rokowaniem [II, A; ESMO-MCBS v1.1: 3] i grupy z niekorzystnym rokowaniem [II, B; ESMO-MCBS v1.1: 3]</p> <p>W drugiej linii, po TKI, zalecany jest niwolumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 5] lub kabozantynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3]</p> <p>Jeśli żaden z tych leków nie jest dostępny, można zastosować ewerolimus lub aksytynib</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziomy dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III. Prospektywne badania kohortowe IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopnie rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnych rezultatów, nigdy nie zalecane
NCCN 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące terapii II linii przerzutowego, zaawansowanego, niejasnokomórkowego raka nerki o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu:</p> <p>Preferowane: kwalifikacja do badania klinicznego, sunitynib,</p> <p>Inne rekomendowane interwencje: kabozantynib, ewerolimus</p> <p>W szczególnych przypadkach: aksytynib, bewacyzumab lub erlotynib, lenwatynib+ewerolimus, niwolumab, pazopanib, dla wybranych pacjentów z zaawansowanym PRCC, bewacyzumab lub ewerolimus, temsylolimus (kategoria 1 dla niekorzystnego rokowania, kategoria 2A dla pozostałych grup rokowania).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2A</p> <p>Kategorie dowodów:</p> <p><i>Kategoria 1</i> W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p><i>Kategoria 2A</i> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p><i>Kategoria 2B</i> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p><i>Kategoria 3</i> W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>

ccRCC – jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy; ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; IFN α – interferon alfa; mRCC – rak nerkowokomórkowy w stadium rozsiewu; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńniowego

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty z wytycznymi dotyczącymi leczenia raka nerkowokomórkowego ze szczególnym uwzględnieniem raka z przeważającą komponentą niejasnokomórkową: polskie wytyczne dwóch organizacji (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013 i Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2019) oraz 2 dokumenty zagranicznych organizacji (European Society for Medical Oncology 2019, National Comprehensive Cancer Network 2020).

Wytyczne PTOK 2013 nie odnoszą się do możliwości zastosowania wnioskowanej technologii. Po zastosowaniu temsylolimusu nie wskazują możliwego aktywnego leczenia w ramach II linii, wytyczne odnoszą się do drugiej linii po wykorzystaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Wytyczne PTU 2019 wskazują możliwość leczenia z zastosowaniem immunoterapii, wykorzystującej między innymi wnioskowaną technologię oraz ipilimumab, interferon alfa, bewacyzumab lub interleukinę 2. Wytyczne wskazują możliwość zastosowania terapii skojarzonych zgodnie z potrzebami pacjenta, jednak nie wskazują na możliwość sekwencyjnego stosowania terapii po sobie.

Wytyczne ESMO 2019 wprost wskazują na brak danych umożliwiających konstruowanie zaleceń dla niejasnokomórkowego raka nerki, w szczególnych sytuacjach dopuszcza się stosowanie algorytmu postępowania jak w CCRCC. Rekomendacje leczenia systemowego choroby zaawansowanej wskazuje na możliwość zastosowania skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem, kabozantynib, niwolumabu po TKI oraz aksytynibu w przypadku braku dostępności innych terapii.

Wytyczne NCCN 2020, wskazują na możliwość wykorzystania niwolumabu dla niektórych grup pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerki.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Analizowane wskazanie dotyczy rozpoznania brodawkowatego raka nerkowokomórkowego w stadium uogólnienia. Odnalezione wytyczne w powyższym wskazaniu wymieniają substancje potencjalnie korzystne dla niektórych grup pacjentów: sunitynib, kabozantynib, ewerolimus, lewantynib, aksytynib, bewacyzumab, erlotynib, niwolumab, pazopanib, temsyrolimus.

Konsultant odpowiedzialny za wydanie opinii ws. ocenianego wniosku wskazuje, że „[z]astosowanie leczenia [niwolumabem] w świetle dostępnych wczesnych danych jest jedyną opcją postępowania terapeutycznego u pacjenta z rozpoznaniem rakiem nerki w stadium uogólnienia o histopatologii innej niż rak jasnokomórkowy”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne oraz opinię eksperta klinicznego, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które co do zasady jest refundowaną technologią lekową w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Nie odnaleziono informacji o innych lekach zawierających niwolumab.

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 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo 40 mg

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe 40 mg [PLN]	Koszt 3 miesiące terapii [PLN] (240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.)
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ	2 484,56 (netto) ^B 2 683,32 (brutto)	89 444,00 (netto) ^B 96 599,52 (brutto)

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

^B od ceny hurtowej brutto odjęto wartość VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii (240 mg co 2 tyg. lub 480 mg co 4 tyg.) wynosi ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

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

Do oszacowania wydatków NFZ wykorzystano dane epidemiologiczne przedstawione w rozdziale 2.1 *Problem zdrowotny*, zgodnie z którymi w 2019 r. temsyrolimusem leczono 210 pacjentów. Brak danych pozwalających oszacować ilu z nich mogłoby się kwalifikować do leczenia niwolumabem. Zdecydowano się przedstawić oszacowania dla 210 pacjentów, co oznacza zawyżenie kosztów terapii.

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

Źródła danych kosztowych	Koszt 3 miesiące terapii dla 210 pacjentów [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ	20 285 899,20

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 210 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie ██████████ 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 obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Chahoud 2019** Chahoud J, Msaouel P, Campbell MT, Bathala T, Xiao L, Gao J, Zurita AJ, Shah AY, Jonasch E, Sharma P, Tannir NM. Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis. *Oncologist*. 2019 Sep 9;theoncologist.2019-0372. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0372. Epub ahead of print. PMID: 31501271.
- Koshkin 2018** Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, George DJ, Atkins MB, Kelly WJ, Vogelzang NJ, Pal SK, Hsu J, Appleman LJ, Ornstein MC, Gilligan T, Grivas P, Garcia JA, Rini BI. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018 Jan 29;6(1):9. doi: 10.1186/s40425-018-0319-9. PMID: 29378660; PMCID: PMC5789686.
- Vogelzang 2020** Vogelzang NJ, Olsen MR, McFarlane JJ, Arrowsmith E, Bauer TM, Jain RK, Somer B, Lam ET, Kochenderfer MD, Molina A, Doshi G, Lingerfelt B, Hauke RJ, Gunuganti V, Schnadig I, Van Veldhuizen P, Fleming M, Galamaga R, Gupta M, Hool H, Hutson T, Zhang J, McHenry MB, Johansen JL, Tykodi SS. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 374 Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 May 16:S1558-7673(20)30104-X. doi: 10.1016/j.clgc.2020.05.006. Epub ahead of print. PMID: 32718906.

Rekomendacje kliniczne

- PTU 2019** Nowotwór złośliwy nerki, rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, [http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20\(1\).pdf](http://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf), (data ostatniego dostępu: 20.11.2020 r.)
- ESMO 2019** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 30: 706–720, 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz056
- NCCN 2020** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (data ostatniego dostępu: 20.11.2020 r.)
- PTOK 2020** Wysocki P., P. Chłosta et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym, *Onkologia w praktyce klinicznej – edukacja*, 2020, tom 6

Pozostałe publikacje

- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo
- Szczeklik 2018** Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
23	("nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab s"[All Fields] OR "opdivo"[Title/Abstract] OR "nivolumab"[MeSH Terms] OR "ono 4538"[Title/Abstract] OR "mdx 1106"[Title/Abstract] OR "bms 936558"[Title/Abstract]) AND (((("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]) AND ("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields])) OR (("kidney"[Title/Abstract] OR "renal"[Title/Abstract] OR "Nephroid"[Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract] OR "cancer*" [Title/Abstract] AND ("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields])) OR (("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]) AND "carcinoma renal cell"[MeSH Terms]))	25
22	((("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]) AND ("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields])) OR (("kidney"[Title/Abstract] OR "renal"[Title/Abstract] OR "Nephroid"[Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract] OR "cancer*" [Title/Abstract] AND ("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields])) OR (("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]) AND "carcinoma renal cell"[MeSH Terms]))	5 154
21	("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]) AND "carcinoma renal cell"[MeSH Terms]	2 532
20	("kidney"[Title/Abstract] OR "renal"[Title/Abstract] OR "Nephroid"[Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract] OR "cancer*" [Title/Abstract] AND ("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]))	4 684
19	"carcinom*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract] OR "cancer*" [Title/Abstract]	2 981 006
18	"kidney"[Title/Abstract] OR "renal"[Title/Abstract] OR "Nephroid"[Title/Abstract]	866 010
17	((("papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]) AND ("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields]))	4 648
16	"papillaries"[All Fields] OR "papillary"[All Fields]	69 588
15	"cancer*" [Title/Abstract]	1 848 664
14	"tumor*" [Title/Abstract]	1 489 984
13	"carcinom*" [Title/Abstract]	680 453
12	"nephroid"[Title/Abstract]	12
11	"renal"[Title/Abstract]	601 662
10	"kidney"[Title/Abstract]	444 379
9	"kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields]	137 513
8	"carcinoma renal cell"[MeSH Terms]	33 739
7	"nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab s"[All Fields] OR "opdivo"[Title/Abstract] OR "nivolumab"[MeSH Terms] OR "ono 4538"[Title/Abstract] OR "mdx 1106"[Title/Abstract] OR "bms 936558"[Title/Abstract]	5 724
6	"bms 936558"[Title/Abstract]	24

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
5	"mdx 1106"[Title/Abstract]	5
4	"ono 4538"[Title/Abstract]	17
3	"nivolumab"[MeSH Terms]	2 713
2	"opdivo"[Title/Abstract]	73
1	"nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab s"[All Fields]	5 712