



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

**Opdivo (niwolumab)**

**we wskazaniu:**

rak nerki w ramach III linii leczenia  
(ICD-10: C64)

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.50.2019

Data ukończenia: 10 lipca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 2018 r., poz. 1330 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 wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang.adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	ang. Agency for Health Research and Quality
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AKS</b>	aktytynib
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	ang.American Society of Clinical Oncology
<b>ASCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant)
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase)
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AW</b>	analiza wnioskodawcy
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BOOP</b>	idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzeli z organizującym się zapaleniem płuc (ang.bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. Best Supportive Care)
<b>CAB</b>	kabozantynib
<b>ccRCC</b>	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHL</b>	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>chrCC</b>	chromofobnyrak nerkowokomórkowy (ang. Chromophobe Renal Cell Carcinoma)
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CRAF</b>	protoonkogenRAF (ang. proto-oncogene serine/threonine-protein kinase)
<b>CrCl</b>	klirens kreatyniny (ang. creatine clearance)
<b>CTLA-4</b>	antygen cytotoksycznych limfocytów (ang. cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DP</b>	progresja choroby (ang. Disease Progression)
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. european article number)
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENCR</b>	ang. European Network of Cancer Registers
<b>EORTC</b>	ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer

<b>ESMO</b>	ang. European Society for Medical Oncology
<b>EWE</b>	everolimus
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FLT3</b>	fms-podobna kinaza tyrozynowa 3 (ang. fms-like tyrosine kinase 3)
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis type B virus)
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis type C virus)
<b>HIV</b>	wirus nabytego niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency syndrome)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IC</b>	leczenie immunologiczno-onkologiczne (ang. immune-oncology-based combination regimen)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
<b>IFN-α</b>	interferon alfa
<b>IL-2</b>	interleukina 2
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
<b>ITT</b>	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
<b>KCE</b>	ang. Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPS</b>	skala Karnofsky'ego
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. –Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>mITT</b>	typ analizy przeprowadzonej w zmodyfikowanej populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention-to-treat analysis)
<b>mRCC</b>	Przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma)
<b>MSKCC</b>	ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b>mTOR</b>	kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. mammalian target of rapamycin)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	ang. National Cancer Institute
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	ang. National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	ang. National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	ang. National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego(ang. Number Needed To Treat)
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant)
<b>NSS</b>	operacja nerkooszczędzająca (ang. nephron sparing surgery)

<b>NWB</b>	niwolumab
<b>NZGG</b>	ang. New Zealand Guidelines Group
<b>OECI</b>	ang. Organization of European Cancer Institutes
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
<b>ORR</b>	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PAZ</b>	pazopanib
<b>PD</b>	choroba postępująca (ang. progressive disease)
<b>PDGFR</b>	płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptors)
<b>PD-L1/2</b>	receptor programowanej śmierci 1/2 (ang. programmed death-ligand 1/2)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PICO</b>	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>pts</b>	pacjenci (ang. patients)
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. Relative Benefit)
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
<b>RCT</b>	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang. randomized controlled trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
<b>RECIST</b>	kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. response evaluation criteria in solid tumors)
<b>RN</b>	nefrektomia radykalna (ang. Radical Nephrectomy)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RNAO</b>	ang. Registered Nurses Association of Ontario
<b>RP/RK</b>	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SCCHN</b>	płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck)
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby(ang. Stable Disease)
<b>SOR</b>	sorafenib
<b>SUN</b>	sunitynib
<b>system TNM</b>	klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworów (ang. tumour, nodules, metastases)

<b>T1DM</b>	typ I cukrzycy (ang. diabetes mellitus type I)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TIE-2</b>	receptor kinazy tyrozynowej 2 (ang. tyrosine-protein kinase 2 receptor)
<b>TK / TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>ULN</b>	górną granicą normy (ang. upper limit of normal)
<b>USG</b>	ultrasonografia (ang. ultrasonography)
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
<b>WBC</b>	miano białych krwinek krwi (ang. white blood count)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>zespół VHL</b>	zespół von Hippel-Landau

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	7
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>13</b>
4.1 Problem zdrowotny.....	13
4.2 Technologia wnioskowana .....	15
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	15
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	16
<b>5. Istotność stanu klinicznego .....</b>	<b>18</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>20</b>
6.1 Przegląd Agencji .....	20
6.1.1 Opis metodyki przeglądu .....	20
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu .....	21
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	24
6.2.1 Analiza skuteczności .....	24
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania .....	29
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	32
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>37</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>38</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>39</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>40</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>46</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>48</b>
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji .....	48

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

19.06.2019 r., PLD.46434.1876.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml),
- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4ml).

Wnioskowane wskazanie:

- Rak nerki (ICD-10: C64)w ramach III linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- Wartość terapii we wniosku podana brutto:

██  
██



## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (10 ml), fiołka à 10 mg/ml (4ml) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w ramach III linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

### 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. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

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

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rokowanie chorych z progresją nowotworu w przedmiotowym wskazaniu jest złe (średnie przeżycie – około 6 miesięcy)”.

Profesor Maciej Krzakowski Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej podkreślił, że „objawy choroby w przedmiotowej sytuacji zależą od umiejscowienia zmian (np. kości – ból, płuca – duszność, wątroba – niewydolność)”.

### Istotność stanu klinicznego

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie eksperymentalne odnoszące się do zastosowania nivolumabu w m.in. III linii leczenia w schemacie podlegającym ocenie – badanie rejestracyjne Check Mate 025, opisane też w AWA OT.4351.30.2016 oraz w raporcie Agencji OT.4320.14.2018. Jak również dwie publikacje opisujące badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa nivolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do nivolumabu w raku nerkowokomórkowym (Giorgi 2018 i Vitale 2018 opisane w raporcie Agencji OT.4320.14.2018). W badaniu tym część pacjentów otrzymywała schematy podlegające ocenie w niniejszym opracowaniu z nivolumabem podawanym jako III linia leczenia.

#### Badanie Check Mate 025

Nivolumab (NWB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) w istotny statystycznie sposób wydłużał przeżycie całkowite, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy analizy (HR = 0,73 [98.5% CI, 0,57; 0,93]). Nie odnotowano zaś istotnych statystycznych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana: 4,6 mies. vs 4,4 mies.; HR = 0,88 [0,75; 1,03]).

Jakość życia mierzona wg kwestionariusza FKSI-DRS w grupie NWB ulegała stałej poprawie w trakcie badania i w każdym punkcie czasowym była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ramieniem EWE.

Znamienną przewagą NWB w porównaniu z EWE wykazano w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR; RR = 4,69 [3,02; 7,28]), w tym odpowiedzi częściowej (PR; RR = 4,96 [3,13; 7,87]). Stabilizację choroby zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EWE (SD; RR = 0,62 [0,53; 0,73]). Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby (DP) wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był wyższy w grupie NWB.

### Badanie Giorgi 2018 i Vitale 2018

Podanie niwolumabu w III linii leczenia pozwalało na osiągnięcie następujących efektów: odpowiedź całkowita na leczenie (ang. complete response, CR) została odnotowana w przypadku 3 pacjentów (0,8%), częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) została odnotowana w przypadku 87 pacjentów (22,4%), choroba stabilna (ang. stable disease, SD) została odnotowana w przypadku 124 pacjentów (31,9%), natomiast choroba postępująca (ang. progressive disease, PD) została odnotowana u 141 pacjentów (36,2%). Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 23,1% (90 os. z 389) w całkowitej próbie z badania oraz 25,4 % (90 os. z 355) w próbie pacjentów, dla których były dostępne wyniki co najmniej jednej oceny odpowiedzi na leczenie. Odsetki odpowiedzi były zbliżone bez względu na rozpatrywaną subpopulację, tj. wiek, histologia zmiany nowotworowej, wcześniejsze terapie, obecność przerzutów nowotworowych do kości i mózgu.

W publikacji Vitale 2018, w której porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania niwolumabu w subpopulacji pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz  $\geq 75$  lat do wyników osiągniętych dla całej próby z badania obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 23% dla wszystkich pacjentów, 27% dla pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz 28% dla pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Choroba stabilna została osiągnięta odpowiednio u: 32%, 35% oraz 37% pacjentów w poszczególnych grupach.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu CheckMate 025 NWB charakteryzował się korzystniejszym od EWE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (TRAE) (79% vs 88%; RR = 0,89 [0,84; 0,95]), w tym zdarzeń o nasileniu stopnia 3-4. (19% vs 37%; RR = 0,51 [0,40; 0,65]) oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii (8% vs 13%; RR = 0,58 [0,38; 0,89]). Ponadto, szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż NVB charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako TRAE, w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicerydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, obniżenia apetytu, wysypki, zaburzeń smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc i zapalenia śluzówki.

W badaniu Giorgi 2018 spośród 22 poważnych zdarzeń niepożądanych, które były przyczyną zaprzestania podawania niwolumabu, 11 (50%) było rozważanych jako zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym: hipoglikemia 4. stopnia z biegunką 3. stopnia (n=1), zapalenie płuc 3. stopnia (n=1), idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc 3. stopnia – ang. *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*, BOOP (n=1), astenia 3. stopnia (n=1), nadciśnienie 3. stopnia (n=1), toksyczność skóry 3. stopnia (n=1), drżenie 3. stopnia (n=1), opadanie powieki 3. stopnia (n=2), toksyczne uszkodzenie wątroby 2. stopnia (n=1) oraz hipotyrotyzizm (n=1).

Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

### Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Opdivo:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały neuropenia, biegunka i nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, Zwiększenie aktywności AspAt, ALAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

### Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO

Do najczęściej rejestrowanych działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 03.07.2019 r

### **Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

EMA w swoim raporcie uznała, że terapia lekiem Opdivo przynosi korzyści pacjentom z niektórymi zaawansowanymi nowotworami, zwiększając przeżycie pacjentów lub czas, w którym mogą żyć bez nasilenia choroby. Działania niepożądane leku Opdivo uznano za możliwe do opanowania. Zgodnie z raportem EMA, uważa się, że stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania leku Opdivo w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny.

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „leczenie niwolumbem jest dość dobrze tolerowane, a więc stosunek korzyści do ryzyka jest zadawalający”.

**Konkurencyjność cenowa**

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Opdivo dla płatnika publicznego wynosi łącznie ████████ PLN brutto.

Według ceny wyliczonej zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r, koszt 3 miesięcznej terapii kabozatynib dla płatnika publicznego wynosi 41 912,94 PLN brutto.

Według ceny wyliczonej zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r, koszt 3 miesięcznej terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wynosi 30 684,96 PLN brutto.

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

Koszty terapii niwolumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 3 miesięcznej terapii wynosi łącznie ████████ PLN brutto.

W drugim wariantcie zastosowano cenę niwolumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 3 miesięcznego leczenia wyniósł 96 599,52 PLN brutto.

W trzecim wariantcie koszt 3 miesięcy leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r., przy której wyniósł on 57 957,45 PLN.

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla niwolumabu może być kabozatynib lub ewerolimus.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 19.06.2019 r., znak PLD.46434.1876.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 19.06.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml),
- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (4ml).

we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (ICD-10: C64).

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w wskazaniach dotyczących leczenia raka nerki.

W 2016 roku produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w „Leczeniu raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)” był przedmiotem oceny Agencji. Otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (REK 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 roku) oraz negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 119/2016 oraz SRP 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku), która uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. W uzasadnieniu Rada Przejrzystości podała, iż przy przedstawionym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, stwierdzono jedynie nieznaczne (choć statystycznie istotne) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi ewerolimusem. Uznano lek przy zaproponowanej cenie za zbyt drogi, oraz wskazanych przez producenta mechanizmach podziału ryzyka, leczenie raka nerki za nieopłacalne kosztowo i zbyt obciążające dla budżetu płatnika publicznego.

Ponadto w sierpniu 2018 roku Rada Przejrzystości wydała opinie ORP 223/2018 w zakresie zasadności wprowadzenia zmian kryteriów kwalifikacji do programu lekowego „Leczenia raka nerki (ICD 10 C 64)”, 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 opinii Rady „kabozantynib i nivolumab są to leki o udowodnionym działaniu, stosowane w przypadkach zaawansowanego raka nerki, opornego na dotychczasowe leczenie. Dowody na ich skuteczność w III linii leczenia są opisane tylko w dwóch prospektywnych badaniach (po jednym odnośnie do każdego leku). Bardziej przekonujące dowody naukowe dotyczą skuteczności w II linii leczenia (...). Nie ma uzasadnienia na pozbawienie możliwości zastosowania kabozantynibu/niwolumabu w III linii leczenia u pacjentów leczonych wcześniej wg innych schematów.”

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1 Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

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. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Źródło: Szczeklik 2016

#### Klasyfikacja

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 chromofoalny (ang. <i>chromophobic carcinoma</i> )	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikro-naczynia
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

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

Źródło: PTOK 2013

#### Ocena Zaawansowania

Tabela 2. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM

T	Guz pierwotny
<b>TX</b>	Nie można ocenić guza pierwotnego
<b>T0</b>	Nie stwierdza się guza pierwotnego
<b>T1</b>	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
<b>T1a</b>	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
<b>T1b</b>	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
<b>T2</b>	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
<b>T2a</b>	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
<b>T2b</b>	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
<b>T3</b>	Guz wraza w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
<b>T3a</b>	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
<b>T3b</b>	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
<b>T3c</b>	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
<b>T4</b>	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki

<b>N</b>	<b>Regionalne węzły chłonne</b>
<b>NX</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych \
<b>N1</b>	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
<b>N2</b>	Przerzuty w > 1 węźle chłonnym
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe</b>
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1</b>	Obecny przerzut odległy

Źródło: PTOK 2013

**Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego**

<b>Stopień I</b>	T1, N0, M0
<b>Stopień II</b>	T2, N0, M0
<b>Stopień III</b>	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
<b>Stopień IV</b>	T4, każde N, M0 Każde T, N2, M0 Każde T, każde N, M1

Źródło: PTOK 2013

## Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013

**Tabela 4. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN**

Płeć	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014	2015	2016
<b>Mężczyźni</b>	1511	2041	2162	2260	2736	3111	2987	3154	3134
<b>Kobiety</b>	1082	1409	1462	1479	1908	2032	1934	1923	2000
<b>Ogółem</b>	2593	3450	3624	3739	4644	5143	4921	5077	5134

**Tabela 5. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN**

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014	2015	2016
<b>Mężczyźni</b>	1263	1416	1574	1611	1591	1704	1682
<b>Kobiety</b>	696	840	954	937	934	975	955
<b>Ogółem</b>	1959	2256	2528	2548	2525	2679	2637

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013

## Etiologia i patogeneza

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowego RCC). Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są:

- palenie tytoniu,
- narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest),
- otyłość,
- cukrzyca,
- nadciśnienie tętnicze,
- ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne,
- nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- napromienianie miednicy.

Źródło: M.Myśliwiec Nefrologia, Szczeklik 2016.



## 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).

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

Tabela 6. 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

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rokowanie chorych z progresją nowotworu w przedmiotowym wskazaniu jest złe (średnie przeżycie – około 6 miesięcy)”.

## Rozpoznanie

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (TK) jamy brzusznej] wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadę — ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz — stwierdza się rzadko (6–10%). Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przezskórnej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce. Rośnie znaczenie biopsji gruboigłowej przy kwalifikacji do leczenia systemowego, ablacji lub w rozpoznawaniu nawrotów. W 60-70% rozpoznawanych RCC, zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i naciekanie narządów sąsiednich np. nadnercza, a w 20-25% można zaobserwować przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu lub wątroby. W rozpoznaniu RCC pomocne mogą być również badania krwi. Niedokrwistość występuje u 30-80% chorych, u 5-20% chorych we krwi występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej, bez związku z obecnością przerzutów w wątrobie, natomiast u 5-15% pacjentów, w wyniku produkcji przez komórki nowotworowe substancji pobudzających osteoklasty, można zdiagnozować hiperkalcemie. Rzadko bo u około 1-5% chorych stwierdza się czerwienicę, która spowodowana jest stałą nadmierną produkcją erytropoetyny przez komórki rakowe.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

Profesor Maciej Krzakowski Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej podkreślił, że „objawy choroby w przedmiotowej sytuacji zależą od umiejscowienia zmian (np. kości – ból, płuca – duszność, wątroba – niewydolność)”.

## 4.2 Technologia wnioskowana

### 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10ml, kod EAN 5909991220518</li> <li>• Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fio ka 4ml, kod EAN 5909991220501</li> </ul>
---	---

<b>Kod ATC</b>	L01XC17 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Nivolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64)
<b>Dawkowanie</b>	240 mg co 14 dni we wlewie 30 min
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego.
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w m. krośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące nivolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym</p>

**Dodatkowe uwagi:**

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z rakiem jasnokomórkowym po nefrektomi lewostronnej, leczeniu oszczędzającym (nerka prawa), leczeniu pazopanibem i aksytynibem.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

Skróty: HuMAb-ludzkie przeciwciała monoklonalne, PD-1 -receptor programowanej śmierci, CTLA-4 -inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 -immunoglobulina G4, PD-L1 i PD-L2 -ligandy receptora programowanej śmierci.

\*dawkowanie zgodne ze zleceniem MZ, tożsamy z dawkowaniem podanym dla wskazania: rak nerki (ICD-10: C64)

#### 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Czerniak:</b> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do nivolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><b>Leczenie uzupełniające czerniaka:</b> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</b> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><b>Rak nerkowokomórkowy (RCC):</b> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><b>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</b> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><b>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</b> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka</p>



	<p>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>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</b> Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</li><li>• <b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).</b> Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</li></ul>

Źródło: ChPL Opdivo.

## 5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Według opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „wyniki badania ChackMate 025 wskazują na możliwość wydłużenia czasu przeżycia z zadowalającą tolerancją leczenia”.

Tabela 10. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. 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 Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowania nowotworu”.

### Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 11. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

### Jakość życia pacjentów po leczeniu

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

**Tabela 12. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

<b>Stan pacjenta</b>	<b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból i dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1 Przegląd Agencji

#### 6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania niwolumabu w leczeniu raka nerki w ramach III linii dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.07.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** Osoby dorosłe (wiek  $\geq 18$  lat) z rakiem nerki, poddane uprzedniej terapii (pazopanibem, aksytynibem)

**Interwencja:** nivolumab stosowany jako III linia leczenia

**Komparator:** kabozantynib lub ewerolimus stosowany jako III linia leczenia

**Punkty końcowe:** wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

**Typ badań:**

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, CCT, badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

**Inne:** włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Odnaleziono jedno badanie eksperymentalne odnoszące się do zastosowania niwolumabu w m.in. III linii leczenia w schemacie podlegającym ocenie – badanie rejestracyjne *Check Mate 025*, opisane też w AWA OT.4351.30.2016 oraz w raporcie Agencji OT.4320.14.2018. Jak również dwie publikacje opisujące badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do niwolumabu w raku nerkowokomórkowym (Giorgi 2018 i Vitale 2018 opisane w raporcie Agencji OT.4320.14.2018). W badaniu tym część pacjentów otrzymywała schematy podlegające ocenie w niniejszym opracowaniu z niwolumabem podawanym jako III linia leczenia.

Ponadto odnaleziono badania I i II fazy niwolumabu stosowanego m.in. jako III linia leczenia, jednak przez wzgląd, iż badanie III fazy (rejestracyjne) zostało opisane w AWA OT.4351.30.2016 zdecydowano się nie przedstawiać wyników badań wcześniejszych faz. Odnaleziono też kilka dodatkowych publikacji przedstawiających wyniki badania *Check Mate 025*, których również nie włączono do opracowania, jako że wyniki tego badania zostały omówione w AWA OT.4351.30.2016.

## 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu - badanie CheckMate 025 – na podst. AWA OT.4351.30.2016 oraz raportu Agencji nr OT.4320.14.2018.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie <b>CHECKMATE 025</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers-Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe (146 ośrodków), międzynarodowe (24 kraje – Ameryka, Europa, w tym Polska, Australia, Azja), randomizowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> blokowa (wie kość bloku 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region, kryteria prognostyczne MSKCC i liczbę wcześniejszych terapii antyangiogennych</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 726/821 (88%).</p> <p><b>Czas trwania badania:</b> 22.10.2012 – 11.03.2014</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo)</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja: niwolumab</b> (NWB) 3 mg/kg m.c. 60-min infuzja co 2 tygodnie; <b>ewerolimus</b> (EWE) 10 mg/dzień, doustnie</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa niwolumab: <b>n=410</b> Grupa ewerolimus: n=411</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokomórkowym)</li> <li>• Objawy choroby mierzalne za pomocą skali RECIST</li> <li>• <b>Wcześniejsze leczenie 1 lub 2 inhibitorami VEGFR</b> (terapia antyangiogenna)</li> <li>• Wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią)</li> <li>• Progresa choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia oraz w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Stan sprawności wg Karnofsky'ego <math>\geq 70\%</math> w momencie rozpoczęcia badania</li> <li>• Tkanka nowotworowa musi zostać pobrana od pacjenta do badań porównawczych</li> <li>• Poziom kreatyniny w osoczu <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> lub CrCl <math>\geq 40</math> ml/min</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>• <b>Wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR</b></li> <li>• Stan zdrowia wymagający leczenia glikokortykoidami (dawka równoważna z <math>&gt;10</math> mg prednizolonu dziennie)</li> <li>• Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem pacjentów z T1DM, bielactwa, szczątkowej niedoczynności tarczycy, łuszczycy niewymagającej terapii systemowej, lub innych chorób, które nie są obarczone ryzykiem nawrotu)</li> <li>• Jakakolwiek choroba wymagająca leczenia kortykosterydami (<math>&gt;10</math> mg prednizolonu lub ekwiwalentu) lub inne leczenie immunosupresyjne na 14 dni przed zażyciem pierwszej dawki preparatu</li> <li>• Niekontrolowana niewydolność nadnerczy</li> <li>• Przewlekła choroba wątroby</li> <li>• Wcześniejszy nowotwór złośliwy w okresie uprzednich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych wyleczalnych guzów)</li> <li>• Wynik pozytywny na HIV w wywiadzie lub nabyty AIDS</li> <li>• Pozytywny wynik testu na HBV lub HCV wskazujący na aktywną ostrą/przewlekłą infekcję</li> <li>• Współistnienie schorzeń, które w opinii badacza zwiększają ryzyko związane z udziałem w badaniu</li> <li>• Wcześniejsze leczenie substancjami hamującymi aktywność limfocytów T</li> <li>• Poważna operacja (np. nefrektomia) w czasie krótszym niż 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, drobna operacja w czasie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>• Terapia przeciwnowotworowa w okresie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku (28 dni dla bewacyzumabu) lub terapia paliatywna lub radioterapia ogniskowa</li> <li>• Obecność jakichkolwiek objawów toksyczności związanych z uprzednią terapią</li> <li>• Zażywanie leków wy wpływających na inhibicję CYP3A4 lub PgP</li> <li>• Obecność zaburzeń wchłaniania substancji odżywczych, choroby żołądkowo-jelitowe, chirurgia przewodu pokarmowego</li> <li>• Wyniki oznaczeń biochemicznych na 14 dni przed randomizacją: WBC <math>&lt; 2000/\mu\text{l}</math>, neutrofile <math>&lt; 1500/\mu\text{l}</math>, płytki krwi <math>&lt; 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math>, Hb <math>&lt; 9,0 \text{g/dl}</math>, AST <math>&gt; 3 \times \text{ULN}</math>, ALT <math>&gt; 3 \times \text{ULN}</math>,</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji</li> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie</li> <li>• stabilizacja choroby</li> <li>• progresja choroby</li> <li>• jakość życia</li> <li>• związek między ekspresją PD-L1 a całkowitym przeżyciem,</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie: <b>Giorgi 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb (dodatkowo autorzy badania zgłosili konflikty interesów).</p>	<p>Badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki.</p> <p><b>Interwencja:</b> niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. podawany dożylnie co 2 tygodnie do czasu zaprzestania uczestnictwa w badaniu, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leku lub do czasu progresji choroby nowotworowej.</p> <p><b>Liczebność:</b> n=389</p> <p><b>Mediana okresu obserwacji:</b> wyniosła 11,9 miesięcy (zakres: 1-24,7 miesiąca).</p>	<p>bilirubina&gt;1,5xULN, glukoza&gt;1,5xULN, cholesterol&gt;300mg/dl, trójglicerydy&gt;2,5xULN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergia lub silna nadwrażliwość na stosowanie przeciwciał w wywiadzie</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>• przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma, mRCC),</li> <li>• nawrót choroby po co najmniej jednej uprzedniej terapii lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab),</li> <li>• osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi,</li> <li>• nie ograniczono liczby wcześniejszych terapii, które przeszedł pacjent,</li> <li>• do badania mogły zostać zakwalifikowane osoby z bezobjawowymi przerzutami nowotworowymi do mózgu, osoby były leczone kortykosteroidami oraz osoby z upośledzoną funkcją nerek (poziom kreatyniny w osoczu <math>\leq 1,5</math> x górnej granicy normy dla tego parametru lub klirens kreatyniny <math>\geq 40</math> ml/min.),</li> <li>• do badania mogli być również włączeni pacjenci z niejasnokomórkowym nerkowokomórkowym rakiem nerki.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna choroba autoimmunologiczna.</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite</li> <li>• obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR)</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie</li> <li>• stabilizacja choroby</li> <li>• progresja choroby</li> </ul>
<p>Badanie: <b>Vitale 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> wskazano, że badanie nie było wspierane finansowo z żadnej instytucji sektora publicznego, prywatnego ani z organizacji typu non-profit.</p>	<p>Badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa dotyczącego zastosowania niwolumabu wśród pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (ang. metastatic renal-cell carcinoma, mRCC) – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania niwolumabu w subpopulacji pacjentów w wieku <math>\geq 70</math> lat oraz <math>\geq 75</math> lat do wyników osiągniętych dla całej próby z badania.</p> <p>Badanie Vitale 2018 jest analizą subpopulacji osób starszych z badania Giorgi 2018.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>• przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. metastatic renal cell carcinoma, mRCC),</li> <li>• nawrót choroby po co najmniej jednej uprzedniej terapii lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab),</li> <li>• osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi,</li> <li>• nie ograniczono liczby wcześniejszych terapii, które przeszedł pacjent,</li> <li>• do badania mogły zostać zakwalifikowane osoby z bezobjawowymi przerzutami nowotworowymi do mózgu, osoby były leczone kortykosteroidami oraz osoby z upośledzoną funkcją nerek (poziom kreatyniny w osoczu <math>\leq 1,5</math> x górnej granicy normy dla tego parametru lub klirens kreatyniny <math>\geq 40</math> ml/min.),</li> <li>• do badania mogli być również włączeni pacjenci z niejasnokomórkowym nerkowokomórkowym rakiem nerki</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszelkie aktywne nowotwory złośliwe lub aktywne, rozpoznane lub podejrzewane choroby autoimmunologiczne lub stan wymagający zastosowania immunosupresji ogólnoustrojowej</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite</li> <li>• obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR)</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie</li> <li>• stabilizacja choroby</li> <li>• progresja choroby</li> </ul>

Ocena jakości badania CheckMate 025 jest dostępna w AWA OT.4351.30.2016 na stronach 31-44. Jakość badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad, obniżona ocena wynika z braku zaślepienia.

Ocena jakości badania Giorgi 2018 i badania Vitale 2018: przez wzgląd na kryteria włączenia pacjentów do badania, m.in. co najmniej jedna uprzednia terapia lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab) oraz fakt, że osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR,

cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi jest prawdopodobne, że część pacjentów mogła otrzymywać któryś z ocenianych w niniejszym opracowaniu schematów z nivolumabem podawanym w III linii leczenia raka nerki, jednak nie jest pewne jaka to część. Nie przedstawiono wyników w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymanej terapii przeciwnowotworowej.

Szczegółowe charakterystyki wejściowe pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025, Giorgi 2018 oraz Vitale 2018 przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 14. Charakterystyka wejściowa pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025 (Motzer 2015)**

		Liczba pacjentów (N=821)	
		Nivolumab (N=410)	Ewerolimus (N=411)
Mediana wieku (lata)		62 (23–88)	62 (18–86)
Mężczyźni (%)		315 (77%)	304 (74%)
Grupa ryzyka MSKCC (%)	Korzystne (ang. Favorable)	145 (35%)	148 (36%)
	Pośrednie (ang. Intermediate)	201 (49%)	203 (49%)
	Niekorzystne (ang. Poor)	64 (16%)	60 (15%)
Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego (%)	<70	2 (<1%)	2 (<1%)
	70	22 (5%)	30 (7%)
	80	110 (27%)	116 (28%)
	90	150 (37%)	130 (32%)
	100	126 (31%)	134 (33%)
Wcześniejsza nefrektomia (%)	TAK	364 (89%)	359 (87%)
	NIE	46 (11%)	52 (13%)
Wcześniejsza terapia (%)	Sunitynib	246 (60%)	242 (59%)
	Pazopanib	119 (29%)	131 (32%)
	Aksytynib	51 (12%)	50 (12%)
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych [terapia antyangiogenna] (%)	1	294 (72%)	297 (72%)
	2	116 (28%)	114 (28%)

**Tabela 15. Wybrana charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Giorgi 2018**

Parametr	Wszyscy pacjenci (N=389)
Mężczyźni (liczba)	291
Wiek [lata], mediana (zakres)	65 (34–85)
w tym liczba (%) os. ≥75 lat	70 (18,0%)
Liczba (%) osób po nefrektomii	369 (94,9%)
<b>Liczba wcześniejszych terapii, n (%)</b>	
1	80 (20,7%)
2	<b>137 (35,4%)</b>
≥3	170 (43,9%)
<b>Miejsce przerzutów nowotworowych, n (%)</b>	
Płuca	286 (73,5%)
Węzły chłonne	238 (69,2%)
Kości	193 (49,6%)
Wątroba	128 (32,9%)
Mózg	32 (8,2%)
<b>Leczenie pierwszej linii</b>	
Sunitynib	<b>261 (67,4%)</b>
Pazopanib	<b>80 (20,7%)</b>
Inne	46 (11,9%)

Wcześniejsza terapia ewerolimusem	
Tak	163 (42,1%)
Nie	224 (57,9%)

Tabela 16. Wybrana charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Vitale 2018

Parametr	Wszyscy pacjenci (N=389 os.), N (%)	≥ 70 lat (N=125 os.), N (%)	≥75 lat (N=70 os.), N (%)
Mężczyźni (liczba)	291 (75)	94 (75)	51 (73)
Wiek [lata], mediana (zakres)	65 (34-85)	75 (70-85)	77 (75-85)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)			
1	80 (21)	34 (27)	21 (30)
2	137 (35)	40 (32)	25 (36)
≥3	170 (44)	50 (40)	23 (33)
Brak danych	2 (<1)	1 (1)	1 (1)
Miejsce przerzutów nowotworowych, n (%)			
Mózg	32 (8)	3 (2)	1 (1)
Kości	193 (50)	47 (38)	25 (36)
Wątroba	129 (33)	40 (32)	21 (30)
Płuca	286 (73)	91 (73)	48 (69)

## 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1 Analiza skuteczności

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „zastosowanie niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu można rozważyć u chorych z zachowanym dobrym stanem sprawności i wydolnością narządową. Leczenie niwolumabem w przedmiotowym wskazaniu jest bardziej uzasadnione u osób z dłuższymi – niż 6 miesięcy – korzyściami w następstwie wcześniejszego leczenia”.

#### **CheckMate 025**

Badanie Check Mate 025 jest to badanie będące wieloośrodkową, otwartą, randomizowaną próbą kliniczną, przeprowadzoną w schemacie 2 grup równoległych. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku ≥18 lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST, **leczeni jednym (72% badanych pacjentów) lub dwoma (28% badanych pacjentów) lekami antyangiogennymi. Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%)**. Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu niwolumabu oraz 411 w ramieniu ewerolimusu.



Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia niwolumabu vs ewerolimusu – wyniki badania randomizowanego CheckMate 025 (populacja ITT) [Motzer 2015, Motzer 2015 suppl]

Punkt końcowy		Niwolumab (NWB)		Ewerolimus (EWE)			
OS	Przeżycie całkowite (OS)						
	Populacja łączna	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI], p	Regresja Coxa
		410	25,0 [21,8; NE]	411	19,6 [17,6; 23,1]	0,73 [0,57; 0,93], p=0,002	ze stratyfikacją
					0,76 [0,62; 0,92], p <0,05	bez stratyfikacji	
J a k o ś ć ż y c i a	Zmiana jakości życia (FKSI-DRS)						
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	p	
	Baseline	361	31 [bd]	343	31 [bd]	-	
	4 tyg.	335	0 [-13 ; 11]	316	-1 [-20 ; 19]	p <0,001	
	8 tyg.	303	0 [-13 ; 14]	270	-1 [-19 ; 16]	p <0,001	
	12 tyg.	268	0 [-19 ; 17]	219	-1 [-18 ; 19]	p <0,001	
	16 tyg.	237	0 [-16 ; 13]	191	-1 [-17 ; 16]	p <0,001	
	20 tyg.	209	0 [-11 ; 16]	157	-1 [-16 ; 16]	p <0,001	
	24 tyg.	187	0 [-10 ; 15]	143	-1 [-13 ; 16]	p <0,001	
	28 tyg.	165	0 [-9 ; 12]	122	-1 [-13 ; 14]	p <0,001	
	32 tyg.	160	1 [-9 ; 15]	102	-1 [-17 ; 17]	p <0,001	
	36 tyg.	145	1 [-15 ; 18]	97	-1 [-11 ; 15]	p <0,001	
	40 tyg.	133	1 [-11 ; 11]	87	-1 [-12 ; 20]	p <0,001	
	44 tyg.	120	1 [-11 ; 16]	74	-1 [-10 ; 18]	p <0,001	
	48 tyg.	113	1 [-9 ; 17]	73	-1 [-12 ; 25]	p <0,001	
	52 tyg.	98	1 [-9 ; 17]	63	0 [-10 ; 20]	p <0,001	
	56 tyg.	91	1 [-7 ; 17]	58	-1 [-17 ; 17]	p <0,001	
	60 tyg.	90	1 [-10 ; 17]	49	-1 [-10 ; 20]	p <0,001	
	64 tyg.	82	1 [-9 ; 16]	44	-1 [-8 ; 21]	p <0,001	
	68 tyg.	73	2 [-7 ; 18]	35	-1 [-10 ; 22]	p <0,001	
	72 tyg.	64	1 [-6 ; 16]	30	0 [-10 ; 9]	p= 0,001	
	76 tyg.	60	1 [-9 ; 16]	28	0 [-10 ; 19]	p= 0,011	
	80 tyg.	54	2 [-5 ; 11]	24	-1 [-10 ; 25]	p= 0,003	
	84 tyg.	45	1,5 [-6 ; 16]	21	0 [-15 ; 24]	p= 0,002	
	88 tyg.	44	2 [-6 ; 16]	15	0 [-12 ; 22]	p= 0,005	
	92 tyg.	31	3 [-4 ; 18]	12	-1 [-12 ; 21]	p= 0,012	
	96 tyg.	30	2 [-1 ; 7]	12	-2,5 [-12 ; 20]	p= 0,003	
	100 tyg.	26	3 [-2 ; 10]	9	-3 [-12 ; 12]	p= 0,002	
104 tyg.	20	2 [-1 ; 16]	9	-2 [-7 ; 15]	p= 0,019		
Przeżycie wolne od progresji (PFS)							

PFS	analiza podstawowa	410	4,6 [3,7; 5,4]	411	4,4 [3,7; 5,5]	0,88 [0,75; 1,03], p= 0,11
	analiza wrażliwości #	145	15,6 [11,8; 19,6]	129	11,7 [10,9; 14,7]	<b>0,64 [0,47; 0,88], p&lt; 0,05</b>

### Przeżycie całkowite

Wyniki uzyskane w populacji ogólnej badania (populacja ITT) wskazują, iż NWB w porównaniu z EWE w istotny statystycznie sposób wydłuża przeżycie całkowite (**HR = 0,73 [98.5% CI: 0,57; 0,93]**). Odsetek zgonów w ciągu okresu obserwacji był znamienne statystycznie niższy w grupie otrzymującej NWB w porównaniu z ramieniem EWE (**RR = 0,85 [95% CI, 0,74; 0,98]**).

Wyniki uzyskane w populacji zbliżonej do zdefiniowanej we wniosku refundacyjnym, tj. w predefiniowanej zgodnie z protokołem podgrupie chorych leczonych uprzednio z wykorzystaniem tylko jednej terapii antyangiogennej były tożsame z rezultatami uzyskanymi na podstawie analizy opartej na pełnej populacji i wskazywały na znamienne statystycznie przewagę NWB nad EWE w odniesieniu do OS (**HR = 0,71 [95% CI, 0,56; 0,90]**).

W protokole badania predefiniowano również subanalizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego w podgrupach chorych ze względu na m.in.: prognozę wg MSKCC (korzystna, pośrednia, niekorzystna), liczbę wcześniejszych terapii antyangiogennej (1 lub 2), region (USA, zachodnia Europa, reszta świata) oraz wiek pacjentów (<65, ≥65 - <75, ≥75 lat). Ich wyniki przedstawia wykres poniżej. Zauważyć należy, że randomizacja do badania odbyła się ze stratyfikacją na trzy pierwsze czynniki wymienione powyżej.

Przeżycie całkowite w populacji ogólnej jest istotnie statystycznie dłuższe w grupie niwolumabu. Należy jednak zauważyć, że w odróżnieniu od grupy niekorzystnego rokowania wg skali MSKCC, w przypadku pacjentów korzystnego rokowania brak jest istotności statystycznej dla tego wyniku, a w grupie pośredniego rokowania parametr ten jest na skraju istotności statystycznej.

U pacjentów przyjmujących wcześniej zarówno 1 jak i 2 terapie obserwuje się przewagę na korzyść niwolumabu, jednak jedynie w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali w trakcie badania interwencję i komparator w 2-linii leczenia wynik ten był istotny statystycznie.

W podziale na wiek wynik OS na korzyść niwolumabu obserwuje się u pacjentów w wieku między 65 a 75 rż., a w grupie poniżej 65 roku życia wynik ten nie jest istotny statystycznie. Natomiast w grupie pacjentów powyżej 75 roku życia przewagę ma komparator (ewerolimus). Wynik ten jednak nie jest istotny statystycznie – przedział ufności jest **bardzo** szeroki.

W odniesieniu do podziału na regiony – istotnie statystyczna przewaga niwolumabu nad ewerolimusem obserwowana była tylko na łącznym terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady. Wyniki dla zachodniej Europy i reszty świata także wskazują na wyższość niwolumabu nad ewerolimusem w rozważanym wskazaniu, jednak bez istotności statystycznej.

Dodatkowo przeprowadzona subanaliza ze względu na płeć wykazała przewagę niwolumabu nad ewerolimusem, istotną tylko w grupie mężczyzn, którzy stanowili około 70% populacji badanej.

### Jakość życia

Mediana oceny FKSI-DRS w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 31 punktów w obu grupach, natomiast wyniki w trakcie dwuletniego okresu interwencji raportowano co 4 tygodnie w postaci mediany zmiany oceny FKSI-DRS względem wartości wejściowych. W grupie NWB mediana zmiany FKSI-DRS wskazywała na poprawę jakości życia w trakcie badania i w każdym z ocenianych punktów czasowych była istotnie statystycznie wyższa niż w ramieniu EWE (p<0,05).

#### Wyniki dotyczące jakości życia z publikacji Cella 2016

Odnaleziona w trakcie wyszukiwania aktualizacyjnego w Agencji publikacja Cella 2016 dotyczy oceny jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 025.

Wyniki jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL, ang. Health Related Quality Of Life) zostały zebrane na początku badania (baseline) – u 362 (88%) z 410 pacjentów przyjmujących niwolumab oraz u 344 (84%) z 411 pacjentów z grupy ewerolimusu. Średnia różnica jakości życia w skali FKSI-DRS pomiędzy niwolumabem i ewerolimusem wynosiła 1,6 pkt (95% CI 1,4–1,9; p<0·0001) [statystyka opisowa] oraz 1,7 pkt (1,2–2,1; p<0·0001) [analiza powtórzonych pomiarów modelu z efektami mieszanymi]. Pod względem oceny w skali FKSI-DRS więcej pacjentów miało klinicznie istotną różnicę (tj. zwiększenie o co najmniej 2 pkt względem wartości bazowej) w grupie niwolumabu (200 [55%] z 361 pacjentów) w porównaniu z ewerolimusem (126 [37%] z 343 pacjentów; p<0·0001). Mediana czasu do poprawy wyniku HRQoL była krótsza w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab (4,7 miesiąca, 95% CI 3,7–7,5) niż w przypadku ewerolimusu (mediana nie osiągnięta, zakres nie do oszacowania).

Głównym predefiniowanym celem oceny efektów leczenia przez pacjenta (ang. Patient-Reported Outcome) w protokole badania CheckMate 025 było oszacowanie symptomów progresji związanych z leczeniem w każdej z badanych grup oparte o ocenę w skali FKS1-DRS. Natomiast zmiany wyników zdrowotnych oceniane za pomocą kwestionariusza EQ-5D było eksploracyjnym punktem końcowym.

### Przeżycie wolne od progresji

NWB w porównaniu z EWE charakteryzował się dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, zdefiniowanym jako czas do zgonu lub wystąpienia pierwszej, udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST (dla NWB uzyskano medianę PFS 4,6 mies., zaś dla EWE 4,4 mies.), przy czym zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej w ramach analizy podstawowej obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (HR = 0,88 [95% CI, 0,75; 1,03]).

W analizie wnioskodawcy uzasadniano, że „przy interpretacji uzyskanego wyniku należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immuno-onkologicznych. Interwencje te mogą charakteryzować się wydłużonym czasem do pojawienia mierzalnej odpowiedzi, a także mogą indukować wzmożoną odpowiedź immunologiczną objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, które według tradycyjnych kryteriów oceny odpowiedzi (RECIST) mogą być nieprawidłowo oceniane jako progresja choroby.”

Uzasadnienie to znajduje ewentualne odzwierciedlenie w zapisach ChPL Opdivo dotyczących leczenia czerniaka: „Dostępne dane wskazują, że początek działania niwolumabu jest opóźniony (...)”.

Przeprowadzona *ad hoc* analiza wrażliwości wykazała, iż NWB w porównaniu z EWE w sposób istotny statystycznie wydłużał PFS w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu. W analizie tej uzyskano dla NWB medianę PFS 15,6 mies., zaś dla EWE 11,7 mies. (HR = 0,64 [95% CI, 0,47; 0,88]).

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności niwolumabu vs ewerolimus – wyniki badania randomizowanego CheckMate 025 (populacja ITT)**

Punkt końcowy	NWB n/N (%)	EWE n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH	p
Odpowiedź obiektywna (ORR)	103/410 (25)	22/411 (5)	RR = 4,69 [3,02; 7,28]	NNT = 6 [5; 7]	p<0,001
Odpowiedź całkowita (CR)	4/410 (1)	2/411 (<1)	RR = 2,00 [0,37; 10,89]	0,005 [-0,01, 0,02]	p=0,42
Odpowiedź częściowa (PR)	99/410 (24)	20/411 (5)	RR = 4,96 [3,13; 7,87]	NNT = 6 [5; 7]	p<0,001
Stabilna choroba (SD)	141/410 (34)	227/411 (55)	RR = 0,62 [0,53; 0,73]	NNH = 5 [4; 8]	p<0,001
Progresja choroby (DP)	143/410 (35)	114/411 (28)	RR = 1,26 [1,02; 1,54]	NNH = 15 [8; 123]	p=0,028

NWB w porównaniu z EWE w istotny statystycznie sposób zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR = 4,69 [3,02; 7,28]). Z czego wyższą korzyść NWB nad EWE wykazano w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) będącej składową ORR (RR = 4,96 [3,13; 7,87]). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie liczby pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Stabilizację choroby (SD) zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EWE (RR = 0,62 [0,53; 0,73]). Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby (DP) wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był wyższy w grupie NWB.

Przy interpretacji tego wyniku (wyższego w przypadku NWB odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby) należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immuno-onkologicznych mogących indukować wzmożoną odpowiedź immunologiczną, objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza, wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, a nie rzeczywistej progresji guza”.

### **Badanie Giorgi 2018**

Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie były dostępne dla 355 pacjentów (91,3%). Wśród pozostałych 34 osób zebranie takich informacji nie było możliwe przez wzgląd na: wczesny zgon (22 os.), wczesne zaprzestanie leczenia z powodu toksyczności nivolumabu – w medianie 3 cykli podań leku (n=5), utraty pacjenta z obserwacji (n=4) oraz powodów nieokreślonych (n=3).

Odpowiedź całkowita na leczenie (ang. *complete response*, CR) została odnotowana w przypadku 3 pacjentów (0,8%), częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*, PR) została odnotowana w przypadku 87 pacjentów (22,4%), choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD) została odnotowana w przypadku 124 pacjentów (31,9%), natomiast choroba postępująca (ang. *progressive disease*, PD) została odnotowana u 141 pacjentów (36,2%). Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) wyniósł 23,1% (90 os. z 389) w całkowitej próbie z badania oraz 25,4 % (90 os. z 355) w próbie pacjentów, dla których były dostępne wyniki co najmniej jednej oceny odpowiedzi na leczenie. Odsetki odpowiedzi były zbliżone bez względu na rozpatrywaną subpopulację, tj. wiek, histologia zmiany nowotworowej, wcześniejsze terapie, obecność przerzutów nowotworowych do kości i mózgu.

Sto siedemdziesiąt pacjentów (27,5%) było leczonych dalej pomimo wystąpienia progresji choroby. Spośród tych pacjentów kolejną odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby osiągnięto w 40 przypadkach (37,4%), włączając w to 10 przypadków odpowiedzi częściowej (9,3%) oraz 30 przypadków stabilnej choroby (28%). Z kolei u 62 pacjentów (57,9%) odnotowano chorobę postępującą, a w 5 przypadkach (4,7%) ocena odpowiedzi na leczenie nie była oceniana. Dwunastomiesięczne przeżycie całkowite (ang. *12-month overall survival*) wśród 107 pacjentów wyniosło 77,4% [95%CI: 69,0-85,8].

Wskaźnik 6-, 12- oraz 18- miesięcznego przeżycia wyniósł odpowiednio: 80,0% [95%CI: 75,9-84,1], 63,1% [95%CI: 58,2-68,0] oraz 53,8% [95%CI: 48,3-59,3]. W momencie wykonania analizy na potrzeby publikacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) wyniosła 4,4 miesiąca [95%CI: 3,7-6,2].

W przeprowadzonej analizie wykazano, że czynniki takie jak wiek, stan sprawności, czy też przynależność do jednej z grup prognostycznych (ang. *Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) – rokowanie korzystne, pośrednie, niekorzystne oraz liczba wcześniejszych terapii są silnie skorelowane z przeżyciem całkowitym (ang. *overall survival*).

Wcześniejsze leczenie sunitynibem lub pazopanibem w pierwszej linii nie wykazują korelacji z wynikami dotyczącymi przeżycia całkowitego po zastosowaniu nivolumabu, podczas gdy wcześniejsze leczenie ewerolimusem wykazuje taką korelację, przy czym jest ona graniczna.

### **Badanie Vitale 2018**

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) wyniósł 23% dla wszystkich pacjentów, 27% dla pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz 28% dla pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Choroba stabilna została osiągnięta odpowiednio u: 32%, 35% oraz 37% pacjentów w poszczególnych grupach.

Szczegóły dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie nivolumabem zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie**

Najlepsza odpowiedź	Wszyscy pacjenci (N=389 os.), n (%)	$\geq 70$ lat (N=125 os.), n (%)	$\geq 75$ lat (N=70 os.), n (%)
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	3 (1)	1 (1)	1 (1)
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR)	87 (22)	32 (26)	19 (27)
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> , SD)	124 (32)	44 (35)	24 (34)
Choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	141 (36)	38 (30)	19 (27)
Brak danych	34 (9)	10 (8)	7 (10)

W badaniu oceniano również 6-, 12- oraz 18-miesięczne przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Wyniosło ono odpowiednio:

- 80,2%, 64,1% oraz 21,8% - w grupie obejmującej wszystkich pacjentów,
- 87,2%, 77,8% oraz 22,8% - w grupie obejmującej pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat,
- 83,6%, 77,7% oraz 22,8% - w grupie obejmującej pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat.

## 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

### CheckMate 025

W poniższej tabeli zebrano wyniki dla punktów końcowych, dla których zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami, **pominięto wyniki nieistotne statystycznie** (jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych ze zgonem przedstawiano wyniki niezależnie od istotności statystycznej).

**Tabela 20. Bezpieczeństwo: wyniki badania randomizowanego CheckMate 025 (populacja mITT) [Motzer 2015]**

Punkt końcowy		NWB	EWE	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Zgony</b>					
Zgon	Populacja łączna	183/410 (45%)	215/411 (52%)	<b>0,85 [0,74; 0,98], p=0,028</b>	<b>14 [7; 117]</b>
	1 uprzednia terapia antyangiogenna	128/294 (44%)	158/297 (53%)	<b>0,82 [0,69; 0,97], p=0,02</b>	<b>11 [6; 61]</b>
<b>AE bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem</b>					
Zgon w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku		19/406 (5%)	34/397 (9%)	<b>0,55 [0,32; 0,94], p=0,029</b>	<b>NNT = 26 [14; 223]</b>
<b>Przerwanie terapii</b>					
Z powodu toksyczności leku		35/406 (9%)	53/397 (13%)	<b>0,65 [0,43; 0,97], p=0,034</b>	<b>NNT =22 [12; 244]</b>
<b>AE związane z leczeniem (TRAE)</b>					
TRAE ogółem		319/406 (79%)	349/397 (88%)	<b>0,89 [0,84; 0,95], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [7; 24]</b>
TRAE stopnia 3. lub 4.		76/406 (19%)	145/397 (37%)	<b>0,51 [0,40; 0,65], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>
TRAE przerwanie terapii		31/406 (8%)	52/397 (13%)	<b>0,58 [0,38; 0,89], p=0,012</b>	<b>NNT =19 [11; 80]</b>
TRAE zgon		0/406 (0%)	2/397 (1%)	0,20 [0,01; 4,06], p=0,292	RD= -0,01 [-0,01; 0,003]
<b>TRAE z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia</b>					
AE bez względu na stopień nasilenia	Anemia	32/406 (8%)	94/397 (24%)	<b>0,33 [0,23; 0,49], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 7 [5; 10]</b>
	Biegunka	50/406 (12%)	84/397 (21%)	<b>0,58 [0,42; 0,80], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 12 [8; 27]</b>
	Duszności	30/406 (7%)	51/397 (13%)	<b>0,58 [0,37; 0,88], p=0,012</b>	<b>NNT = 19 [11; 78]</b>
	Hiperglikemia	9/406 (2%)	46/397 (12%)	<b>0,19 [0,09; 0,39], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [8; 17]</b>
	Hipertryglicydemia	5/406 (1%)	64/397 (16%)	<b>0,08 [0,03; 0,19], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>
	Kaszel	36/406 (9%)	77/397 (19%)	<b>0,46 [0,32; 0,66], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 10 [7; 18]</b>
	Krwawienie z nosa	3/406 (1%)	41/397 (10%)	<b>0,07 [0,02; 0,23], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [8; 16]</b>
	Obrzęk obwodowy	17/406 (4%)	56/397 (14%)	<b>0,30 [0,18; 0,50], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [8; 17] W</b>
	Obniżony apetyt	48/406 (12%)	82/397 (21%)	<b>0,57 [0,41; 0,79], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 12 [8; 27]</b>
	Wysypka	41/406 (10%)	79/397 (20%)	<b>0,51 [0,36; 0,72], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 11 [7; 21]</b>
	Zaburzenia smaku	11/406 (3%)	51/397 (13%)	<b>0,21 [0,11; 0,40], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 10 [8; 16]</b>
	Zapalenie jamy ustnej	8/406 (2%)	117/397 (29%)	<b>0,07 [0,03; 0,14], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>
	Zapalenie płuc	16/406 (4%)	58/397 (15%)	<b>0,27 [0,16; 0,46], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 10 [7; 15]</b>



Punkt końcowy		NWB	EWE	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	Zapalenie śluzówki	11/406 (3%)	75/397 (19%)	<b>0,14 [0,08; 0,27], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 7 [5; 9]</b>
AE w stopniu nasilenia 3. lub 4.	Anemia	7/406 (2%)	31/397 (8%)	<b>0,22 [0,10; 0,50], p&lt;0,001</b>	<b>NNT = 17 [12; 32]</b>
	Hiperglikemia	5/406 (1%)	15/397 (4%)	<b>0,33 [0,12; 0,89], p=0,028</b>	<b>NNT = 40 [22; 260]</b>
	Hipertriglicydemia	0/406 (0%)	20/397 (5%)	<b>0,02 [0,001; 0,39], p=0,009</b>	<b>NNT = 20 [14; 36]</b>
	Zapalenie jamy ustnej	0/406 (0%)	17/397 (4%)	<b>0,03 [0,00; 0,46], p=0,013</b>	<b>NNT = 24 [16; 45]</b>
	Zapalenie śluzówki	0/406 (0%)	12/397 (3%)	<b>0,04 [0,002; 0,66], p=0,024</b>	<b>NNT = 34 [21; 79]</b>
<b>AE bez względu na związek z leczeniem z podziałem na stopnie nasilenia</b>					
AE bez względu na stopień nasilenia	Infekcje górnych dróg oddechowych*	73/406 (18%)	44/397 (11%)	<b>1,62 [1,15; 2,30], p=0,006</b>	NNH = 14 [8; 48]
	Biegunka**	102/406 (25%)	127/397 (32%)	<b>0,79 [0,63; 0,98], p=0,032</b>	<b>NNT = 15 [8; 158]</b>
	Wysypka***	114/406 (28%)	143/397 (36%)	<b>0,78 [0,64; 0,96], p=0,016</b>	<b>NNT = 13 [7; 67]</b>
	Zmniejszenie apetytu	93/406 (23%)	119/397 (30%)	<b>0,76 [0,61; 0,97], p=0,024</b>	<b>NNT = 15 [8; 102]</b>
	Ból stawów	81/406 (20%)	56/397 (14%)	<b>1,41 [1,04; 1,93], p=0,029</b>	<b>NNH = 18 [10; 151]</b>

\* w tym zapalenie zatok, zapalenie krtani, infekcja wirusowa; \*\* w tym zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, niezbyt żołądka i jelit; \*\*\* w tym zapalenie skóry, trądzik, wysypka rumieniowa, wysypka ogółem, wysypka plamista, wysypka grudkowata, swędząca wysypka, rumień i rumień wielopostaciowy.

Terapia niwolumabem w porównaniu z ewerolimusem wiązała się z istotnie statystycznie:

- **mniejszym ryzykiem** przerwania leczenia ogółem, w tym także z powodu toksyczności leku;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (TRAE), w tym epizodów o nasileniu stopnia 3. lub 4., które odnotowano odpowiednio w 19% dla NWB oraz 37% dla EWE, oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia szeregu TRAE, w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, spadku apetytu, wysypki, zaburzenia smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc, zapalenia śluzówki;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia TRAE stopnia 3. lub 4., w tym: anemii, hiperglikemii, hipertriglicydemii, zapalenia jamy ustnej i zapalenia śluzówki;
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia biegunki, zmniejszenia apetytu oraz wysypki bez względu na stopień ich nasilenia;
- **wyższym ryzykiem** wystąpienia bólu stawów i infekcji górnych dróg oddechowych,
- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu ogółem, w tym zgonu występującego w trakcie terapii lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### **Giorgi 2018**

W momencie przeprowadzania analizy na potrzeby publikacji *Giorgi 2018*, 110 pacjentów włączonych do badania pozostawało na leczeniu niwolumabem (28,3%), podczas gdy 279 osób (71,7%) zrezygnowało z przyjmowania tego leku. Powodem dyskontynuacji były: progresja choroby (213 osób, 76,3%), zgon (21 osób, 7,5%), poważne zdarzenia niepożądane (22 osoby, 7,9%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem została zaprezentowana w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Giorgi 2018**

Zdarzenia niepożądane	Nivolumab (N=389 os.)	
	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, %	Zdarzenia niepożądane $\geq$ 3. stopnia, %
Zdarzenia niepożądane zw. z leczeniem – ogółem	32	7
Zmęczenie	13	2
Gorączka	3	0
Nudności	0	0
Świąd	0	0
Biegunka	5	1
Utrata apetytu	1	<1
Wysypka	9	<1
Hipotyroidyzm	2	0
Hipertyroidyzm	2	0
Zapalenie przysadki mózgowej	<1	<1
Podwyższenie poziomu transaminaz	1	0
Kaszel	0	0
Anemia	2	<1
Duszności	3	1
Obrzęki obwodowe	0	0
Zapalenie płuc	0	<1
Zapalenie błony śluzowej	2	0
Zaburzenia smaku	0	0
Hiperglikemia	0	0
Zapalenie jamy ustnej	0	0
Podwyższony poziom trójglicerydów	0	0
Krwawienie z nosa	0	0

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, stopnia 3. oraz 4., wystąpiły u 27 pacjentów (7%).

Spośród 22 poważnych zdarzeń niepożądanych, które były przyczyną zaprzestania podawania nivolumabu, 11 (50%) było rozważanych jako zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym: hipoglikemia 4. stopnia z biegunką 3. stopnia (n=1), zapalenie płuc 3. stopnia (n=1), idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc 3. stopnia – ang. *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*, BOOP (n=1), astenia 3. stopnia (n=1), nadciśnienie 3. stopnia (n=1), toksyczność skóry 3. stopnia (n=1), drżenie 3. stopnia (n=1), opadanie powieki 3. stopnia (n=2), toksyczne uszkodzenie wątroby 2. stopnia (n=1) oraz hipotyroidyzm (n=1).

Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

#### **Vitale 2018**

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) jakiegokolwiek stopnia, wystąpiły u 33% wszystkich pacjentów, u 37% pacjentów  $\geq$ 70 lat oraz u 40% pacjentów  $\geq$ 75 lat. Zdarzenia niepożądane, stopnia 3. lub 4., związane z leczeniem wystąpiły u 27 z 389 wszystkich pacjentów (7%), u 6 z 125 pacjentów  $\geq$ 70 lat (5%) oraz u 3 z 70 pacjentów  $\geq$ 75 lat (4%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi jakiegokolwiek stopnia, związanymi z leczeniem, były: zmęczenie (odpowiednio 13%, 17% oraz 19% pacjentów), skórne i śluzówkowe zmiany toksyczne (odpowiednio: 10%, 9% oraz 11% pacjentów) oraz toksyczność żołądkowo-jelitowa (odpowiednio: 9%, 10% oraz 13% pacjentów).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi, 3. i 4. stopnia, związanymi z zastosowanym leczeniem, były zmęczenie / astenia (odpowiednio: 2%, 3% oraz 1% pacjentów).

**Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów raportowane w badaniu Vitale 2018**

Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
	Jakiegokolwiek stopnia			Stopnia 3. – 4.		
	Wszyscy pacjenci (N=389 os.), n (%)	≥ 70 lat (N=125 os.), n (%)	≥75 lat (N=70 os.), n (%)	Wszyscy pacjenci (N=389 os.), n (%)	≥ 70 lat (N=125 os.), n (%)	≥75 lat (N=70 os.), n (%)
Zdarzenia niepożądane zw. z leczeniem - ogółem	127 (33)	46 (37)	28 (40)	27 (7)	6 (5)	3 (4)
Zmęczenie / astenia	50 (13)	21 (17)	13 (19)	9 (2)	4 (0)	1 (1)
Gorączka	12 (3)	5 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Utrata apetytu / anoreksja	5 (1)	3 (2)	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (1)
Zaburzenia skóry i błony śluzowej	39 (10)	11 (9)	8 (11)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
w tym: wysypka	34 (9)	9 (7)	6 (9)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego	34 (9)	13 (10)	9 (13)	5 (1)	2 (2)	1 (1)
w tym: biegunka	19 (5)	8 (6)	6 (9)	3 (1)	1 (1)	1 (1)
Ból	9 (2)	5 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia układu wydzielania wewnętrznego	13 (3)	5 (4)	2 (2)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
w tym: hipotyroidyzm	6 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
w tym: hipertyroidyzm	7 (2)	4 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
w tym: autoimmunologiczne zapalenie przysadki mózgowej	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia układu oddechowego	10 (3)	3 (2)	3 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
w tym: zapalenie płuc	6 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia układu hematologicznego	11 (3)	2 (2)	1 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
w tym: anemia	9 (2)	2 (2)	1 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia wątroby / trzustki	9 (2)	3 (2)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
w tym: podwyższony poziom transaminaz	5 (1)	2 (2)	2 (3)	-	-	-

Ogólnie, odsetek osób, które przerwały leczenie, był porównywalny pomiędzy grupami i wyniósł odpowiednio: 70% w grupie obejmującej wszystkich pacjentów, 71% w grupie obejmującej pacjentów w wieku ≥70 lat oraz 72% w grupie obejmującej pacjentów w wieku ≥75 lat.

Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie niwolumabem w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaną terapią, wyniósł 8% zarówno w grupie obejmującej wszystkich pacjentów, jak i w grupie obejmującej pacjentów w wieku ≥70 lat, natomiast był nieco wyższy w grupie obejmującej pacjentów w wieku ≥75 lat i wyniósł 12%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące dyskontynuacji terapii oraz jej przyczyn.

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa – przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia	Wszyscy pacjenci (N=389 os.), n (%)	≥ 70 lat (N=125 os.), n (%)	≥75 lat (N=70 os.), n (%)
Ogółem	279 (72)	87 (70)	50 (71)
<b>Przyczyny dyskontynuacji leczenia</b>			
Choroba postępująca (ang. progressive disease, PD)	213 (76)	65 (75)	37 (74)
Zgon	21 (8)	5 (6)	2 (4)
Zdarzenia niepożądane/poważne zdarzenia niepożądane	22 (8)	7 (8)	6 (12)
Inne	23 (8)	10 (11)	5 (10)

### 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo



### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpocząć leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., zapalenia przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4., Zespołu Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórki (ang. toxic epidermal necrolysis -TEN);
- innych działań niepożądanych stopnia 4., nawracających stopnia 3. lub stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności specyficzne dla choroby (rak nerkowokomórkowy) na podstawie CHPL Opdivo

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. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

**Tabela 24. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
	Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli	Niezbyt często
	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Częstość nieznaną
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często
	Eozynofilia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
	Odrzucenie przeszczepionego narządu litego, sarkoidoza	Częstość nieznaną
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	Często
	Niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Kwasica ketonowa	Rzadko
	Niedoczynność przytarczyc	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Często
	Odwodnienie, kwasica metaboliczna	Niezbyt często
	Zespół rozpadu guza	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Zastój żółci	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	Często
	Polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzonego i nerwu odwodzącego)	Niezbyt często
	Zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu	Rzadko
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka	Niezbyt często
	Zespół Vogta-Koyanagi-Harad	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Częstoskurcz, zaburzenia osierdzia	Niezbyt często
	Arytmia (w tym arytmia komorowa), migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
	Zapalenie naczyń	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc, duszność, kaszel	Często
	Wysięk opłucnowy	Niezbyt często
	Nacieki w płucach	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Bardzo często
	Zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach	Często
	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka	Niezbyt często
	Wrzód dwunastnicy	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Bardzo często
	Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie	Często
	Rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka	Niezbyt często
	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo – szkieletowe, ból stawów	Często
	Polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów	Niezbyt często
	Zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe), rabdomioliza	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenia nerek)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często
	Gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	Często
	Ból, ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AspAt, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	Często

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Opdivo (nivolumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 25. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10354
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6166
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5708
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5397
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4389

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3639
Zakażenia i zarażenia	3308
Badania	3161
Zaburzenia układu nerwowego	3203
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2953
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2590
Zaburzenia endokrynologiczne	2799
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1994
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1672
Zaburzenia serca	1411
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1455
Zaburzenia naczyń	1066
Zaburzenia psychiczne	845
Choroby oczu	809
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	541
Zaburzenia układu immunologicznego	500
Zaburzenia ucha i błędnika	186
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	126
Funkcjonowanie społeczne	51
Kwestie związane z produktem	30
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	25
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	20

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 03.07.2019 r.

## Ostrzeżenia i komunikaty

### EMA

16 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki).

W dniu 27 lipca 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie zaawansowanego lub nawracającego raka przelyku lub połączenia przelykowo-żołądkowego u dorosłych.

28 czerwca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Opdivo. Komitet przyjął następujące nowe wskazanie: Leczenie adjuwantowe czerniaka – Opdivo jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.

W dniu 15 września 2017 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka wątrobowokomórkowego po wcześniejszej terapii sorafenibem u dorosłych.

### FDA

16 kwietnia 2018 r. na stronie FDA wydano pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu, w leczeniu średniego lub słabego ryzyka, wcześniej nieleczzonego raka nerkowokomórkowego.

URPLWMIPB

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku Opdivo na stronach URPL (03.07.2019 r.).

## 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy raka nerki w ramach III linii leczenia. Zgodnie z ChPL lek OPDIVO w monoterapii jest zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. ChPL nie wskazuje na schemat i liczbę wcześniejszych terapii, którymi może być poddany pacjent przed zastosowaniem niwolumabu.

EMA w swoim raporcie uznała, że dla leku Opdivo w przekonujący sposób wykazano, że terapia przynosi korzyści pacjentom z niektórymi zaawansowanymi nowotworami, zwiększając przeżycie pacjentów lub czas, w którym mogą żyć bez nasilenia choroby. Działania niepożądane leku Opdivo uznano za możliwe do opanowania. Zgodnie z raportem EMA, uważa się, że stosunek między korzyściami a ryzykiem wynikającym ze stosowania leku Opdivo w zarejestrowanym wskazaniu został uznany za korzystny.

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „leczenie niwolumbem jest dość dobrze tolerowane, a więc stosunek korzyści do ryzyka jest zadawalający”.

## 8. Konkurencyjność cenowa

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych jako komparator dla wnioskowanego niwolumabu w III linii leczenia uznano kabozatynib i ewerolimus. Poniżej przedstawiono poglądowo ceny leków zawierające wymienione substancje czynne, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.

**Tabela 26. Dane z Obwieszczenia MZ dla niwolumabu, ewerolimusu i kabozatynibu**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Hurtowa cena brutto	Wysokość limitu finansowania
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	6388,86	6708,30	6708,30
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	2555,54	2683,32	2683,32
Everolimusum	Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	14880,88	15624,92	8505,00
Everolimusum	Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	10711,34	11246,91	4252,50
Everolimusum	Everolimus Accord, tabl., 10 mg	30 szt.	8100,00	8505,00	8505,00
Everolimusum	Everolimus Accord, tabl., 2,5 mg	30 szt.	2025,00	2126,25	2126,25
Everolimusum	Everolimus Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	4050,00	4252,50	4252,50
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 10 mg	30 szt.	4903,20	5148,36	5148,36
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 10 mg	90 szt.	14709,60	15445,08	15445,08
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 5 mg	30 szt.	2451,60	2574,18	2574,18
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 5 mg	90 szt.	7354,80	7722,54	7722,54
Cabozantinibum	Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	30412,80	31933,44	15966,72
Cabozantinibum	Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	30412,80	31933,44	31933,44
Cabozantinibum	Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	30 tabl.	30412,80	31933,44	31933,44

Poniżej przedstawiono przybliżony miesięczny koszt terapii niwolumabem, kabozatynibem i ewerolimusem dla jednego pacjenta, biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie zgodne z ChPL. Do obliczeń wykorzystano dane z aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2019 oraz dane DGL NFZ za okres I-III 2019 r.

**Tabela 27. Przybliżony miesięczny koszt terapii niwolumabem, kabozatynibem i ewerolimusem [zł]**

	niwolumab	kabozatynib	ewerolimus
na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	██████	██████	██████
na podstawie komunikatu NFZ (brutto)	██████	██████	██████

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

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, nie wskazali lub nie posiadali danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej, w związku z tym, poniższe wyliczenia przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty terapii niwolumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 3 miesięcznej terapii wynosi łącznie ██████ PLN brutto.

W drugim wariantcie zastosowano cenę niwolumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 3 miesięcznego leczenia wyniósł 96 599,52 PLN brutto. W trzecim wariantcie koszt 3 miesięcy leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-III.2019 r., przy której wyniósł on 57 957,45 PLN.

**Tabela 28. Dane kosztowe dla technologii ocenianej**

Koszt niwolumabu [PLN]			
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (brutto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto)	na podstawie komunikatu NFZ (brutto)*
Na 1 pacjenta za 3 miesiące leczenia	██████	██████	██████
Na 1 pacjenta za roczne leczenie	██████	██████	██████

\*komunikat DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.

Zgodnie ze zleceniem MZ, lek Opdivo będzie stosowany co 14 dni w dawce 240 mg (tj. 2 fiołki a 10 ml i 1 fiołka a 4 ml). 3-miesięczna terapia obejmuje podanie 12 fiołek a 10 ml i 6 fiołek a 4 ml). Zgodnie z informacjami ze zlecenia koszty brutto wynoszą ██████ zł za fiołki a 10 ml i ██████ zł za fiołki a 4 ml, co łącznie daje kwotę w wysokości ██████

Koszty terapii oszacowane na podstawie komunikatów DGL NFZ są zbieżne z kosztami podanymi w zleceniu MZ.

## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 04.07.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- European Association of Urology (EAU)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- Spanish Society for Medical Oncology (SEOM)
- Kidney Cancer Association (KCA)
- International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 04-05.07.2019 r. Do niniejszego opracowania włączono rekomendacje dotyczące leczenia raka nerki w stadium zaawansowanym (zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego). W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji z danego kraju/regionu, do opracowania włączono najbardziej aktualną wytyczną.

Odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej: wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2019 roku, wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2019 roku, wytyczne hiszpańskie Spanish Society for Medical Oncology (SEOM) z 2017 roku oraz wytyczne polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku i Polskiego Towarzystwa Urologicznego opublikowane w maju bieżącego roku.

Poniżej w tabeli przedstawiono informacje dotyczące leczenia pacjentów z rakiem nerki w III linii leczenia oraz informacje odnoszące się do wykonania lub raku przeprowadzenia nefrotektomii.

**Tabela 29. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki kliniczne**



Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p data-bbox="150 264 368 394">European Society for Medical Oncology ESMO, 2019 (Europa)</p>	<p data-bbox="400 264 1445 309"><b>Wytyczne dotyczą diagnozowania, leczenia oraz obserwacji pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki.</b></p> <p data-bbox="400 331 772 353"><b><u>Wytyczne dotyczące III linii leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="448 353 1382 398">• Po niepowodzeniu II linii leczenia rekomendowane jest włączenie pacjenta do uczestnictwa w badaniu klinicznym</li> <li data-bbox="448 405 1445 450">• Nie mniej jednak, bazując na wynikach ostatnich badań z niwolumabem i kabozatynibem, można wskazać, że: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="544 456 1445 568">○ U pacjentów leczonych do tej pory dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zarówno zastosowanie niwolumabu, jak i kabozatynibu (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Jeśli żadna z tych opcji nie jest dostępna, alternatywną opcją postępowania jest podanie ewerolimusu (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C)</li> <li data-bbox="544 575 1445 687">○ U pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, rekomendowane jest zastosowanie kabozatyn bu, jeśli jest on dostępny (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: B). W przypadku braku kabozatyn bu można zastosować aksytynib (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B) lub ewerolimus (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C)</li> <li data-bbox="544 694 1445 806">○ U pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz kabozatynibem, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B). Również w tym przypadku alternatywą dla takiego postępowania jest rozpoczęcie terapii ewerolimusem lub aksytyn bem (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C)</li> <li data-bbox="544 813 1445 992">○ Sorafenib wykazał aktywność w przypadku pacjentów leczonych uprzednio lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Dodatkowo w takiej sytuacji klinicznej możliwe jest zastosowanie niwolumabu lub kabozatynibu. Ostatecznie można zastanowić się nad podaniem innego inhibitora kinazy tyrozynowej lub próbą ponownego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, który był już wcześniej zastosowany u danego pacjenta (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C).</li> </ul> </li> </ul> <p data-bbox="400 1010 1445 1055"><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konfl kty interesów).</p> <p data-bbox="400 1077 687 1099"><b>Metodyka:</b> przegląd literatury.</p> <p data-bbox="400 1122 544 1144"><b>Siła dowodów:</b></p> <p data-bbox="400 1167 576 1189"><b><u>Poziom dowodów</u></b></p> <p data-bbox="400 1200 1445 1245">I –dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p data-bbox="400 1256 1445 1301">II –małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p data-bbox="400 1323 751 1346">III –prospektywne badania kohortowe</p> <p data-bbox="400 1368 1070 1391">IV –retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p data-bbox="400 1413 1054 1435">V –badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p data-bbox="400 1491 624 1514"><b><u>Stopień rekomendacji</u></b></p> <p data-bbox="400 1525 1445 1570">A –silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane</p> <p data-bbox="400 1592 1445 1637">B –silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane</p> <p data-bbox="400 1659 1445 1727">C –niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne</p> <p data-bbox="400 1749 1445 1816">D –umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p data-bbox="400 1839 1445 1906">E –silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p>

<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b></p> <p><b>2019 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące raka nerki.</b></p> <p>Postępowanie z rakiem nerki wytyczne dzielą na stopień zaawansowania nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stadium I (pT1a) – częściowa nefrektomia (preferowana) lub radykalna nefrektomia (w przypadku braku możliwości wykonania nefrektomii częściowej lub centralnej lokalizacji guza) lub aktywny nadzór (możliwy do rozważenia u wybranych pacjentów – ang. active surveillance) lub ablacja guza (możliwa do rozważenia u wybranych pacjentów);</li> <li>• stadium I (pT1b) – częściowa lub radykalna nefrektomia. Terapią uzupełniającą leczenie raka nerki w I stadium zaawansowania (pT1a, p1b) jest nadzór (ang. surveillance);</li> <li>• stadium II oraz III – radykalna lub częściowa nefrektomia, jeżeli jest klinicznie akceptowalna. Dla pacjentów z jasnomórkowym rakiem nerki oraz wysokim ryzykiem (tzn. <math>\geq T3</math> lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, lub wystąpienie obu tych kryteriów jednocześnie) preferuje się udział w badaniu klinicznym lub nadzór (ang. surveillance) lub podawanie sunitynibu przez okres 1 roku (kategoria 2B);</li> <li>• stadium IV – nefrektomia z metastazektomią (w przypadku potencjalnie resekcyjnej zmiany u pacjentów z oligometastatyczną postacią choroby) lub usunięcie przerzutów techniką ablacji (wśród pacjentów niebędących kandydatami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego), w tych przypadkach klinicznych w razie nawrotu proponuje się postępowanie opisane poniżej; nefrektomia cytotoredukcyjna (u wybranych pacjentów z wieloma przerzutami – dalsze leczenie zgodnie z poniższym opisem) u pacjentów z nieresekcyjną zmianą nowotworową należy zaproponować leczenie opisane poniżej.</li> </ul> <p>U wszystkich pacjentów z dominującą komponentą jasnomórkowego raka nerki w I, II, III i IV stadium zaawansowania, po nawrocie choroby, a także wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania ze zmianą nieoperacyjną, po terapii I linii można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym,</li> <li>• kabozantyn b (kategoria 1, preferowany),</li> <li>• niwolumab (kategoria 1, preferowany),</li> <li>• ipililumab + niwolumab,</li> <li>• aksytynib (kategoria 1),</li> <li>• lenwatynib + ewerolimus (kategoria 1),</li> <li>• aksytynib + pembrolizumab,</li> <li>• ewerolimus,</li> <li>• pazopanib,</li> <li>• sunitynib,</li> <li>• aksytynib + awelumab (kategoria 3)</li> <li>• bewacyzumab (kategoria 2B),</li> <li>• sorafenib (kategoria 2B),</li> <li>• wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B),</li> <li>• temsyrolimus (kategoria 2B) oraz</li> <li>• najlepsza opieka wspierająca (ang. best supportive care).</li> </ul>
	<p><b>Źródło finansowania: nie wskazano</b></p> <p><b>Metodyka: przegląd literatury</b></p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>

<p><b>SEOM, 2017</b> <b>(Hiszpania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki.</b></p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nefrektomia częściowa jest rekomendowana w stadium zaawansowania raka nerki T1, jeżeli jest to technicznie możliwe do wykonania (zarówno w guzach obecnych w obu nerkach, jak i u pacjenta z jedną funkcjonującą nerką). Nefrektomia radykalna jest rekomendowana do przeprowadzenia w stadium zaawansowania raka nerki T2-4 (poziom dowodów: III; stopień rekomendacji: A),</li> <li>• terapia uzupełniająca sunitynibem, podawanym rok czasu po przeprowadzeniu nefrektomii, może być opcją postępowania w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.</li> </ul> <p>Nie mniej jednak, w dalszym ciągu nie ma wystarczających dowodów, aby postępowanie takie było zalecane jako postępowanie rutynowe (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: C).</p> <p>Wytyczne odnoszą się również do roli zabiegu chirurgicznego w grupie osób z zaawansowanym rakiem nerki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częściowe usunięcie zmiany nowotworowej lub nefrektomia cytoredukcyjna są standardem postępowania w wybranej grupie pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki z korzystnym lub pośrednim rokowaniem. Zabieg ten powinien być jednak unikany u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym (siła dowodów: III; stopień rekomendacji: B),</li> <li>• metastazektomia może być rozważona do przeprowadzenia w wybranej grupie pacjentów z ograniczoną liczbą przerzutów oraz z długi okresem wolnym od choroby do pojawienia się przerzutów metachronicznych (poziom dowodów: III; stopień rekomendacji: B).</li> </ul> <p><b>Wytyczne odnoszą się m.in. do leczenia ogólnoustrojowego pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia. W rekomendacji zamieszczono następujące zalecenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nivolumab oraz kabozantyn b są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: D);</li> <li>• połączenie lenwatyn b + ewerolimus jest kolejną ważną alternatywą dla pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B);</li> <li>• aksytynib i ewerolimus są skuteczne po terapii lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, nie powinny być stosowane przed wdrożeniem takiego leczenia u danego pacjenta (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B).</li> </ul>
	<p><b>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)</b></p> <p><b>Metodyka: przegląd literatury i opinie ekspertów</b></p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p><b>Poziom dowodów</b></p> <p>I –dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II –małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (badanie o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III –prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV –retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V –badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><b>Stopień rekomendacji</b></p> <p>A –silne dowody świadczące o skuteczności ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane</p> <p>B –silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności ocenianego postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane</p> <p>C –niewystarczające dowody do określenia skuteczności ocenianego postępowania lub dowody wskazujące na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne</p> <p>D –umiarkowane dowody dotyczące skuteczności ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p>E –silne dowody zaprzeczające skuteczności ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p>

<p><b>PTOK, 2013</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b><u>I linia leczenia:</u></b></p> <p>Korzystne rokowanie i przerzuty ograniczone do płuc, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunoterapia cytokinami (interferon <math>\alpha</math>.);</li> </ul> <p>Rokowanie korzystne i pośrednie, rak jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym po nefrektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>można rozważyć zastosowanie sunitynu lub pazopanibu; bewacyzumab skojarzony z interferonem, mimo opóźnienia wystąpienia progresji, nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z immunoterapią;</li> </ul> <p>Rokowanie niekorzystne, różne typy histologiczne RCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>temsirolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania.</li> </ul> <p><b><u>II lub III linia leczenia:</u></b></p> <p>Po niepowodzeniu immunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC, po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami, wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib;</li> </ul> <p>Po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego;</li> <li>drugim lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych leczonych innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych jest aksytynib;</li> </ul> <p>sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafenib po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano. <b>Metodyka:</b> nie wskazano. <b>Siła dowodów:</b> nie wskazano.</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Urologiczne, maj 2019</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego w zakresie leczenia chorych na raka nerki.</u></b></p> <p><b>Pacjenci z miejscowym oraz miejscowo zaawansowanym rakiem nerki.</b></p> <p>Podstawową metodą leczenia raka nerki w postaci miejscowej oraz miejscowo zaawansowanej jest postępowanie chirurgiczne. Jest to metoda z wyboru.</p> <p>W przypadku choroby miejscowej leczenie polega na resekcji guza wraz z częścią (operacja oszczędzająca) lub z całą nerką (operacja radykalna).</p> <p>W przypadku choroby miejscowo zaawansowanej metodą z wyboru jest radykalne leczenie chirurgiczne (nefrektomia radykalna). Zapewnia ono najlepsze wyniki onkologiczne, niemniej jednak przeżycie specyficzne dla nowotworu po radykalnej nefrektomii wśród tych chorych jest istotnie niższe w porównaniu z pacjentami chorymi na raka nerki w postaci miejscowej.</p> <p>Zabiegi są wykonywane metodą otwartą, laparoskopową lub robotyczną przez lekarza urologa.</p> <p>Dane z dotychczasowych randomizowanych badań klinicznych pokazują, że adjuwantowa chemioterapia nie przynosi dodatkowych korzyści i nie jest obecnie zalecana w miejscowym i miejscowo zaawansowanym raku nerki.</p> <p><b>Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki.</b></p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, nivolumab, interferon alfa, bevacizumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, everolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano <b>Metodyka:</b> opinie ekspertów, przegląd wytycznych <b>Siła dowodów:</b> nie wskazano</p>

W wytycznych ESMO wskazano, że w III linii leczenia pacjentów z rakiem nerki z przerzutami można zastosować zarówno niwolumab, jak i kabozantynib:

- u pacjentów leczonych do tej pory dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej,
- u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem/ kabozantynibem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu/ niwolumabu,
- u pacjentów uprzednio leczonych lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR.

W wytycznych NCCN zastosowanie farmakoterapii podzielono na pierwszą linię leczenia oraz interwencje możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu raka nerki, bez podziału na to, czy ma być to II, III czy jeszcze kolejna linia leczenia. Zarówno kabozantynib, jak i niwolumab zostały wymienione jako leki możliwe do zastosowania w dalszym leczeniu po niepowodzeniu I. linii leczenia (kategoria 1, preferowane) u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającą komponentą raka jasnokomórkowego.

W wytycznych SEOM w rozdziale dotyczącym leczenia ogólnoustrojowego w II i kolejnych liniach leczenia, wskazano, że niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, nie sprecyzowano jednak, czy ma być to II, czy też kolejna linia leczenia. Wskazano również, że decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich.

Wytyczne PTOK wśród leczenia nie wymieniają ani kabozantynibu, ani niwolumabu. Nie mniej jednak, należy zauważyć, że wytyczne te zostały opublikowane w 2013 roku, natomiast kabozantynib i niwolumab, zostały zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu, odpowiednio, w 2016 oraz w 2015 roku.

Wytyczne PTU obok nefrotektomii, jako jedną z istotnych metod leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki wskazują również immunoterapię wykorzystującą między innymi ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bevacizumab oraz interleukinę 2. Uwzględniają również ważną rolę terapii celowanej z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitorami mTOR (temsirolimus, everolimus).

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 30. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu**

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Zapis lekowego programu obecnie obowiązującego w Polsce nie umożliwia stosowania leczenia trzeciej linii. Chorzy w przedmiotowej sytuacji są poddawani leczeniu objawowemu”
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Leczenie objawowe”
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Leczenie niwolumabem po wcześniejszym stosowaniu dwóch linii leczenia z udziałem wielokinazowych inhibitorów było skuteczniejsze od stosowania ewerolimusu (badanie CheckMate 025. Uzasadnieniem dla stosowania niwolumabu po wcześniejszym leczeniu inhibitorami wielokinazowymi jest całkowicie odmienny mechanizm działania przeciwnowotworowego”
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Przedmiotowe postępowanie nie jest uwzględnione w wytycznych postępowania w Polsce”

## 11. Piśmiennictwo

Publikacje	
<b>RPT OT.4320.14.2018</b>	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. Data ukończenia: 14.08.2018
<b>AWA OT.4351.30.2016</b>	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.30.2016 ws. wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 C 64)”. Data ukończenia: 10 listopada 2016
<b>Barata 2018</b>	Barata PC et al.: The efficacy of VEGFR TKI therapy after progression on immune combination therapy in metastatic renal cell carcinoma, British Journal of Cancer <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-018-0104-z">https://doi.org/10.1038/s41416-018-0104-z</a>
<b>Choueiri 2015</b>	Choueiri TK et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced RenalCell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23
<b>Choueiri 2016</b>	Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-27
<b>ChPL Opdivo</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo pobrano z <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf</a> dn. 02.07.2019
<b>ESMO 2019</b>	Escudier B et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology.(ESMO) Annals of Oncology 30 706–720, 2019
<b>Giorgi 2018</b>	De Giorgi U., Carteni G., Giannarelli D. et all, Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme, BJU Int. 2018 Jun 29. doi: 10.1111/bju.14461
<b>NCCN 2019</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer, Version 1.2020 – June 7, 2019
<b>ORP_223_2018</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 223/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenia raka nerki (ICD-10 C 64)”
<b>ORP_224_2018</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności zmiany kryterium kwalifikacji w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”
<b>Program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)”</b>	Załącznik B.10 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51), Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)
<b>PTOK 2013</b>	Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostycznego-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2013 r.
<b>PTU, maj 2019</b>	Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Raport opracowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundację Ekspertów dla Zdrowia. Warszawa, 14 maja 2019
<b>REK_71_2016</b>	Rekomendacja nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 C64)”
<b>RPT OT.4320.14.2018</b>	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Data ukończenia: 14.08.2018 r.
<b>SEOM 2017</b>	Gallardo E et al.: SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017), Clin Transl Oncol (2018) 20:47–56
<b>SRP_119_2016</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 C64)”

---

<b>SRP_120_2016</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 C64)”
<b>Szczeklik 2016</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.
<b>Vitale 2018</b>	Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. PLoS ONE 2018; 13(7): e0199642. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199642">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199642</a>



## 12. Załączniki

### 13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2019 r.)

#27	Add	Search ((((((„Everolimus”[Mesh]) OR ((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin OR RAD\$001 OR Afinitor OR Certican)))) OR ((„cabozantinib” [Supplementary Concept]) OR ((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351 OR)))) AND ((„Nivolumab”[Mesh]) OR ((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract]))) AND (((„Kidney Neoplasms”[Mesh]) OR ((„Neoplasm\$, Kidney”[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$”[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney”[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancers”[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney”[Title/Abstract]))) OR ((„Carcinoma, Renal Cell”[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas”[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor”[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$”[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$”[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of”[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary”[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma”[Title/Abstract])))	136
#26	Add	Search ((((((„Everolimus”[Mesh]) OR ((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin OR RAD\$001 OR Afinitor OR Certican)))) OR ((„cabozantinib” [Supplementary Concept]) OR ((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351 OR)))) AND ((„Nivolumab”[Mesh]) OR ((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract])))	176
#25	Add	Search (((„Everolimus”[Mesh]) OR ((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin OR RAD\$001 OR Afinitor OR Certican)))) OR ((„cabozantinib” [Supplementary Concept]) OR ((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351 OR)))	7428
#22	Add	Search („Everolimus”[Mesh]) OR ((SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin OR RAD\$001 OR Afinitor OR Certican))	6818
#21	Add	Search (SDZ\$RAD OR 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin OR RAD\$001 OR Afinitor OR Certican)	6818
#20	Add	Search „Everolimus”[Mesh]	4310
#18	Add	Search („cabozantinib” [Supplementary Concept]) OR ((Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351 OR))	698
#17	Add	Search (Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351 OR)	698
#16	Add	Search „cabozantinib” [Supplementary Concept]	286
#14	Add	Search („Nivolumab”[Mesh]) OR ((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract]))	3621
#13	Add	Search ((Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR Nivolumab[Title/Abstract]))	3288
#12	Add	Search „Nivolumab”[Mesh]	1549
#10	Add	Search (((„Kidney Neoplasms”[Mesh]) OR ((„Neoplasm\$, Kidney”[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$”[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney”[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$”[Title/Abstract] OR „Renal Cancers”[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney”[Title/Abstract]))) OR ((„Carcinoma, Renal Cell”[Mesh]) OR (((„Adenocarcinoma Of Kidney\$”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal”[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid”[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct”[Title/Abstract] OR „Carcinomas,	83424

		Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))))	
#9	Add	Search („Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR ((„Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))))	44141
#8	Add	Search („Adenocarcinoma Of Kidney\$"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal"[Title/Abstract] OR „Adenocarcinoma\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Cancer\$, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinoma, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Hypernephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinoma\$, Nephroid"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Collecting Duct (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Carcinomas, Renal Cell"[Title/Abstract] OR „Chromophil* Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Clear Cell Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinoma of the Kidney"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas"[Title/Abstract] OR „Collecting Duct Carcinomas (Kidney)"[Title/Abstract] OR „Grawitz Tumor"[Title/Abstract] OR „Hypernephroid Carcinom\$"[Title/Abstract] OR „Hypernephroma\$"[Title/Abstract] OR „Kidney\$, Adenocarcinoma Of"[Title/Abstract] OR „Nephroid Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Papillary Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Renal Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Adenocarcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cell Carcinoma, Papillary"[Title/Abstract] OR „Renal Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract] OR „Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))	37580
#7	Add	Search „Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	31305
#5	Add	Search („Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR ((„Neoplasm\$, Kidney"[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$"[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney"[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancers"[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney"[Title/Abstract]))))	75269
#4	Add	Search („Neoplasm\$, Kidney"[Title/Abstract] OR „Renal Neoplasm\$"[Title/Abstract] OR „Cancer of Kidney"[Title/Abstract] OR „Kidney Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancer\$"[Title/Abstract] OR „Renal Cancers"[Title/Abstract] OR „Cancer of the Kidney"[Title/Abstract]))	10818
#3	Add	Search „Kidney Neoplasms"[Mesh]	71585

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2019 r.)

1	exp kidney tumor/	115566
2	"Kidney Neoplasm\$.ab,kw.ti.	2152
3	exp renal cell carcinoma/ or exp kidney carcinoma/	64632

4	1 or 2 or 3	115781
5	exp nivolumab/	11941
6	nivolumab.ab,kw,ti.	7195
7	5 or 6	12459
8	exp cabozantinib/	2816
9	cabozantinib.ab,kw,ti.	1267
10	8 or 9	2934
11	exp everolimus/	25114
12	everolimus.ab,kw,ti.	14103
13	11 or 12	26632
14	10 or 13	28832
15	7 and 14	1070
16	4 and 15	657

**Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2019 r.)**

#1	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1051
#2	(Kidney\$Neoplasm OR Neoplasm\$Kidney OR Renal Neoplasm\$ OR Neoplasm\$Renal OR Renal Cancer OR Cancer of the Kidney OR Cancer\$Kidney OR Kidney Cancer\$ OR Cancer\$, Renal OR Cancer of Kidney):ti,ab,kw	8246
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	813
#4	(Adenocarcinoma Of Kidney\$ OR Adenocarcinoma\$, Renal OR Adenocarcinoma\$, Renal Cell OR Cancer\$, Renal Cell OR Carcinoma\$, Collecting Duct OR Carcinoma\$, Collecting Duct (Kidney) OR Carcinoma\$, Hypernephroid OR Carcinoma\$, Nephroid OR Carcinomas, Nephroid OR Carcinomas, Renal Cell OR Chromophil Renal Cell Carcinoma OR Chromophobe Renal Cell Carcinoma OR Clear Cell Renal Carcinoma OR Clear Cell Renal Cell Carcinoma OR Collecting Duct Carcinoma\$ OR Collecting Duct Carcinoma\$ (Kidney) OR Collecting Duct Carcinoma of the Kidney OR Grawitz Tumor OR Hypernephroid Carcinoma\$ OR Hypernephroma\$ OR Kidney\$, Adenocarcinoma Of OR Nephroid Carcinoma\$ OR Papillary Renal Cell Carcinoma OR Renal Adenocarcinoma\$ OR Renal Cell Adenocarcinoma\$ OR Renal Cell Cancer\$ OR Renal Cell Carcinoma OR Renal Cell Carcinoma, Papillary OR Renal Cell Carcinomas OR Renal Collecting Duct Carcinoma OR Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma):ti,ab,kw	4613
#5	#3 or #4	4613
#6	#1 or #2	8742
#7	#5 or #6	9516
#8	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	113
#9	(MDX 1106 OR MDX1106 OR MDX-1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538 OR BMS 936558 OR BMS-936558 OR BMS936558 OR Opdivo):ti,ab,kw	145
#10	(nivolumab):ti,ab,kw	1264
#11	#8 or #9 or #10	1274

---

#12	(cabozantinib):ti,ab,kw	247
#13	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1165
#14	(DZ-RAD OR SDZ RAD OR RAD, SDZ OR 001, RAD OR RAD001 OR RAD 001 OR Afinitor OR Certican OR everolimus):ti,ab,kw	3782
#15	#13 or #14	3782
#16	#15 or #12	3956
#17	#11 and #7	254
#18	#17 and #16	83