

**Aksytynib (Inlyta®)
w II linii leczenia zaawansowanego
raka nerkowokomórkowego**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2012

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: (22) 335 61 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Patrycja Prząda-Machno
patrycja.przada@pfizer.com
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: (22) 335 61 00

[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	6
Słowa kluczowe	7
1 Cel analizy	8
2 Populacja	9
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	9
2.2 Klasyfikacja.....	9
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka	10
2.4 Epidemiologia.....	10
2.5 Przebieg choroby	15
2.6 Rokowanie	15
2.7 Objawy.....	21
2.8 Rozpoznanie i diagnostyka.....	22
2.9 Leczenie	24
2.10 Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego RCC	26
2.10.1Polskie wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego RCC.....	26
2.10.2Wytyczne <i>European Association of Urology</i> (EAU).....	33
2.10.3Wytyczne <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE UK)	34
2.10.4Wytyczne <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN).....	36
2.10.5Wytyczne <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO).....	38
2.10.6Wytyczne <i>Canadian Kidney Cancer Forum 2011</i>	38
2.11 Rekomendacje agencji HTA	39
3 Interwencja	43
3.1 Dane produktu	43
3.2 Mechanizm działania.....	43
3.3 Zarejestrowane wskazania.....	44
3.4 Dawkowanie i sposób podania	44
3.5 Przeciwwskazania	46
3.6 Działania niepożądane	46
4 Komparatory	50

4.1 Sorafenib (Nexavar®).....	54
4.1.1 Dane produktu	54
4.1.2 Mechanizm działania.....	55
4.1.3 Zarejestrowane wskazania.....	55
4.1.4 Dawkowanie i sposób podania	55
4.1.5 Przeciwwskazania	56
4.1.6 Działania niepożądane.....	57
4.2 Ewerolimus (Afinitor®).....	59
4.2.1 Dane produktu	59
4.2.2 Mechanizm działania.....	60
4.2.3 Zarejestrowane wskazania.....	60
4.2.4 Dawkowanie i sposób podania	60
4.2.5 Przeciwwskazania	61
4.2.6 Działania niepożądane.....	61
5 Efekty zdrowotne.....	64
6 Dotychczasowa ocena AOTM.....	66
7 Dotychczasowe finansowanie	68
8 Problem decyzyjny wg PICO	69
Spis tabel.....	70
Spis rysunków.....	71
Piśmiennictwo	72

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
IFN α	interferon alfa
IL-2	interleukina 2
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PA	dokładność predykcyjna (ang. <i>predictive accuracy</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RANK	aktywator receptora jądrowego czynnika κ B (ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor κ B</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>tumor-node-metastasis</i>)
VEGFR	receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

aksytynib, II linia leczenia, zaawansowany rak nerkowokomórkowy, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych aktywności (Inlyta[®], przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego Pfizer Polska Sp. z o. o.) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO* w odniesieniu do zastosowania aktywności w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Wśród guzów złośliwych nerki rozróżnia się:

- zmiany pochodzenia nabłonkowego:
 - rak nerkowokomórkowy,
 - rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych (rak urotelialny),
 - rak płaskonabłonkowy,
 - rak przerzutowy (przerzuty na piersi, płuca, rzadziej inne);
- zmiany pochodzenia nienabłonkowego:
 - mezenchymalne,
 - chłoniaki,
 - przerzutowe.²

W ponad 80% przypadków guzów stwierdzany jest **rak nerkowokomórkowy** (kod C64 wg klasyfikacji ICD-10 Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO). Jest to nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ang. *renal cell carcinoma*, RCC; łac. *carcinoma renis*). RCC jest najczęstszym typem litego guza nerki wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.^{2,3}

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną. Populacja docelowa jest zbieżna z populacją wnioskowaną, jak również z populacją określoną we wskazaniu rejestracyjnym.

2.2 Klasyfikacja

W RCC ze względu na obraz histopatologiczny rozróżnia się:

- raka jasnokomórkowego,
- raka brodawkowatego,
- raka chromofobnego,
- onkocytoma.

Najczęściej występującym typem jest rak jasnokomórkowy stanowiący w RCC od 65 do 80% przypadków.

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.^{2,3}

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę 4 podstawowych typów raka nerkowokomórkowego.

Tabela 1. Podział raka nerkowokomórkowego.²

Typ	Odsetek przypadków*	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 brodawkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych (ang. <i>chromophilic carcinoma</i>)	10-15	dotyczą C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp 2)	obustronny, wieloogniskowy	komórki zawierające ziarnistości zasado- lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
rak chromofobny (ang. <i>chromophobic carcinoma</i>)	5	zespół Birt-Hogg-Dubé (BHD)	rak najlepiej rokujący	komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierającą struktury siateczkowate, mikronaczynia
onkocytoma	5	zespół Birt-Hogg-Dubé (BHD)	rak dobrze rokujący	komórki kwasochłonne

*w grupie nabłonkowych nowotworów nerki.

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Patogeneza RCC nie została w pełni poznana. Przyczyną powstawania nowotworu najprawdopodobniej są takie czynniki jak: zaburzenia genetyczne (np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel-Lindau), palenie papierosów, otyłość z nadciśnieniem tętniczym (szczególnie u kobiet), narażenia zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest), nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienienie miednicy.^{2,3,4}

2.4 Epidemiologia

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2–3% nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowokomórkowe stanowią około 85–90% guzów mięźszowych nerki. Rak nerki jest rozpoznawany najczęściej w 6. i 7. dekadzie życia. Średni wiek zachorowania obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych

jest u osób w wieku 40–69 lat. Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2. Większość rozpoznawanych raków nerki ma charakter sporadyczny, tylko około 4% stanowią guzy powiązane z występowaniem rodzinnym.⁸

Rak nerki jest 13. najczęściej występującym nowotworem złośliwym na całym świecie i 3. najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego (po raku prostaty i raku pęcherza moczowego)⁵ – w 2008 roku zdiagnozowano 271 000 nowych przypadków. Częstość występowania raka nerki różni się w zależności od regionu geograficznego: najwyższe wskaźniki zachorowalności odnotowano w Europie, Ameryce Północnej i Australii, natomiast najniższe w Indiach, Japonii, Afryce i Chinach. Jeszcze kilka lat temu częstość występowania raka nerki wzrastała o ok. 2% rocznie. W Europie w 2008 roku odnotowano 88 400 nowych przypadków zachorowań, co spowodowało, że rak nerki był 10. najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Europie. W 27 krajach Unii Europejskiej standaryzowany współczynnik zachorowalności (wg wieku) wyniósł 15,8 dla mężczyzn i 7,1 dla kobiet na 100 000 osób. Spośród krajów UE Czechy, Litwa, Łotwa i Estonia charakteryzują się najwyższym współczynnikiem zachorowalności, podczas gdy Rumunia, Cypr i Portugalia najniższym. Pomimo, że przez ostatnie dekady obserwowano wzrost zachorowalności na raka nerkowokomórkowego na całym świecie, w niektórych krajach takich jak Szwecja, Polska, Finlandia i Holandia wskaźniki zachorowalności maleją w ostatnich latach.⁶

Surowy współczynnik zachorowalności w 27 krajach UE w 2008 roku wyniósł średnio 8,35/100 000, obserwowane 5-letnie przeżycie i względne 5-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 54,9% i 63,6%, chorobowość - 67,18/100 000, całkowita liczba chorych - 334 179, natomiast spodziewana liczba nowych przypadków wyniesie 41 521 rocznie.⁷

Zachorowalność na raka nerki jest znacznie niższa u Azjatów w porównaniu do osób rasy białej, zarówno w większości krajów azjatyckich, jak i w Stanach Zjednoczonych, co wskazuje na większe ryzyko zachorowania na RCC wśród osób rasy białej niż żółtej. Najniższą zachorowalność odnotowano w krajach afrykańskich, natomiast najwyższą u Afroamerykanów w Stanach Zjednoczonych. Różnice w częstości diagnozowania RCC pomiędzy rasami mogą być spowodowane różnicami w dostępie do opieki zdrowotnej, częstości przeprowadzania diagnostyki obrazowej, powodem może być również podłoże genetyczne, styl życia oraz środowiskowe czynniki ryzyka.⁶

Zapadalność na RCC w Europie i Stanach Zjednoczonych rośnie systematycznie wraz z wiekiem, największą częstość zachorowania odnotowuje się w grupie wiekowej 70-75 lat. Mniejsza częstość występowania RCC w starszych grupach wiekowych może być spowodowana rzadszym przeprowadzaniem diagnostyki obrazowej w tych grupach wiekowych, jak również pewnego rodzaju mechanizmem selekcji, który powoduje, że częstość zachorowania na daną chorobę jest wyższa w młodszej grupie wiekowej (podobny mechanizm obserwowany jest w przypadku raka płuca).⁶

Standaryzowane na wiek współczynniki zachorowalności wskazują, że mężczyźni charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zachorowania na RCC w porównaniu do kobiet, co prawdopodobnie jest związane z większym odsetkiem palących mężczyzn oraz różnicami w specyfice uprawianych zawodów.⁶

Według Polskiej Unii Onkologii na świecie i w Polsce obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory nerki o około 1,5–5,9% rocznie, co wiąże się z większą zapadalnością i rozwojem nowych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych oraz ich upowszechnieniem.^{4,8}

W 2008 roku z powodu raka nerki odnotowano ok. 116 000 zgonów na całym świecie, z czego 2-krotnie częściej zgon występował u mężczyzn niż u kobiet. Najwyższe wskaźniki umieralności zaobserwowano w Ameryce Północnej, Australii/Nowej Zelandii i Europie, natomiast najniższe w Afryce i Azji. W 2008 roku w UE odnotowano 39 300 zgonów z powodu raka nerkowokomórkowego. Ogólne wskaźniki umieralności wzrastały do końca lat 80. i początku lat 90., następnie ustabilizowały się lub zaczęły spadać. Zmiany wskaźników umieralności różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami UE – w Skandynawii, Francji, Niemczech, Włoszech, Austrii i Holandii wskaźniki obniżyły się, podczas gdy w krajach takich jak Irlandia czy Słowenia wskaźniki umieralności wciąż rosną.⁶

Według GLOBOCAN w 2008 roku na raka nerki zachorowało 273 518 osób (169 155 mężczyzn i 104 363 kobiet), natomiast zmarło 116 368 osób (72 019 mężczyzn i 44 349 kobiet).⁹

W Stanach Zjednoczonych rak nerki diagnozowany jest u ponad 55 000 osób rocznie, co powoduje, że jest 7. najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród mężczyzn i 8. wśród kobiet. Jednocześnie, upowszechnienie stosowania diagnostyki obrazowej powoduje, że coraz częściej rozpoznawanie dotyczy I stopnia zaawansowania nowotworu, kiedy guz zlokalizowany jest tylko w obrębie nerki i nie obserwuje się przerzutów.¹⁰ Rak nerki w USA stanowi ok. 4% zachorowalności na nowotwory i 2,3% umieralności na nowotwory – począwszy od 2009 roku odnotowano 57 760 nowych przypadków zachorowań i 12 980 nowych zgonów. W ciągu ostatnich dwóch dekad współczynnik zachorowalności w USA stale rósł, a najwyższe wartości zawsze obserwowano u mężczyzn i Afroamerykanów.^{11,12} W latach 2002-2007 w USA standaryzowany na wiek współczynnik zachorowalności dla mężczyzn rasy czarnej, mężczyzn rasy białej, kobiet rasy czarnej i kobiet rasy białej wyniósł odpowiednio 20,0, 17,4, 9,6 i 8,8 na 100 000 osób rocznie.¹³ Z danych SEER wynika, że w latach 2002-2005 częstość występowania RCC była wyższa w populacji mężczyzn rasy czarnej o 19% w porównaniu do mężczyzn rasy białej, natomiast częstość występowania RCC u kobiet rasy czarnej była wyższa o 4% w stosunku do kobiet rasy białej (standaryzowane współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio 17,0, 14,3, 7,5, 7,2 na 100 000 osób rocznie).¹⁴ Z kolei dane NHANES w latach 1999-2004 wykazały, że standaryzowana na wiek chorobowość u mężczyzn rasy czarnej, mężczyzn rasy białej, kobiet rasy czarnej i kobiet rasy białej

wyniosła odpowiednio 39%, 28%, 41% i 27%. Przyczyną częstszego diagnozowania RCC u osób rasy czarnej w stosunku do osób rasy białej prawdopodobnie jest znacznie częstsze w tej populacji występowanie nadciśnienia tętniczego (czynnik ryzyka).¹⁴

Oszacowano, że 2010 roku w USA wystąpi 58 240 nowych przypadków raka nerki i 13 040 zgonów, co stanowi ok. 4% wszystkich nowych przypadków nowotworów.¹³

W 2007 r. w Polsce odnotowano 2 305 zachorowań na nowotwory nerki u mężczyzn (wskaźnik struktury 3,6%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 8,9 na 100 000) i 1 581 u kobiet (wskaźnik struktury 2,45%, standaryzowany współczynnik zachorowalności 4,8 na 100 000). Z powodu nowotworów nerki w 2005 r. zmarło w Polsce 1 581 mężczyzn i 931 kobiet (odpowiednio, wskaźniki struktury 2,9 i 2,3%, standaryzowane współczynniki umieralności 5,7 i 2,2 na 100 000).⁸

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie zapadalność na raka nerki w Polsce stanowi ok. 3,3% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2009 roku wyniosła 4 599 nowych zachorowań, w tym 1 866 nowych zachorowań kobiet i 2 733 nowych zachorowań mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,70% i 3,97% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet wyniósł 9,5 i 14,8 dla mężczyzn, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności odpowiednio 5,5 i 10,3.¹⁵

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu RCC w Polsce to 2 537 zgonów w roku 2009, w tym 984 zgonów kobiet i 1 553 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,41% i 2,96% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet wyniósł 5,0 i dla mężczyzn 8,4, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności odpowiednio 2,3 i 5,5. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań (1) oraz liczbę zgonów (2) z powodu RCC w poszczególnych latach.¹⁵

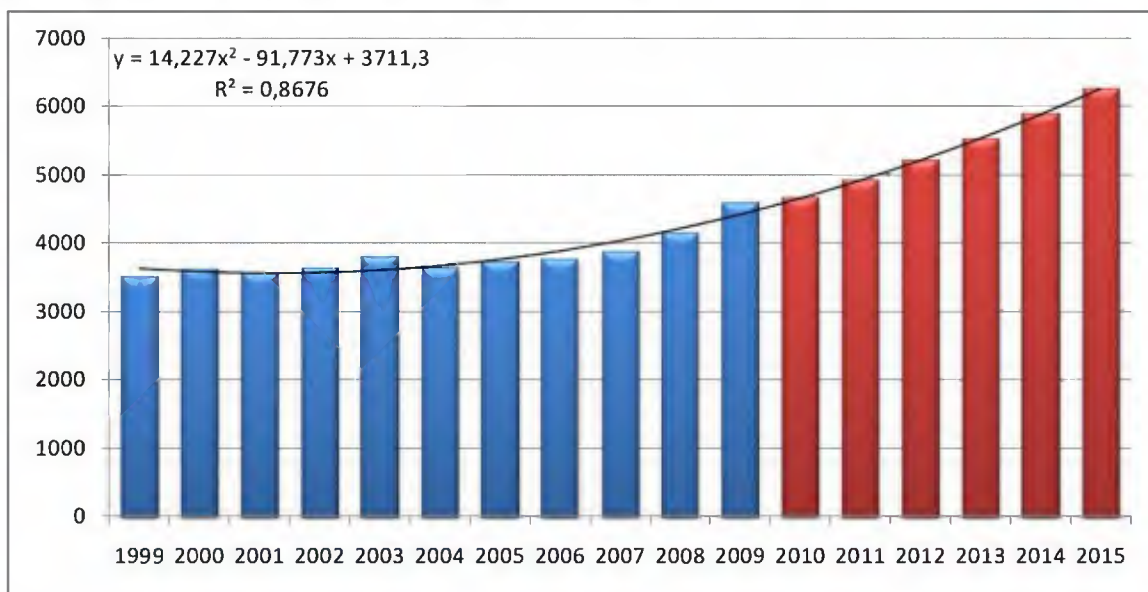
Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również AOTM.

Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na raka nerkowokomórkowego w latach 1999-2009 w Polsce.¹⁵

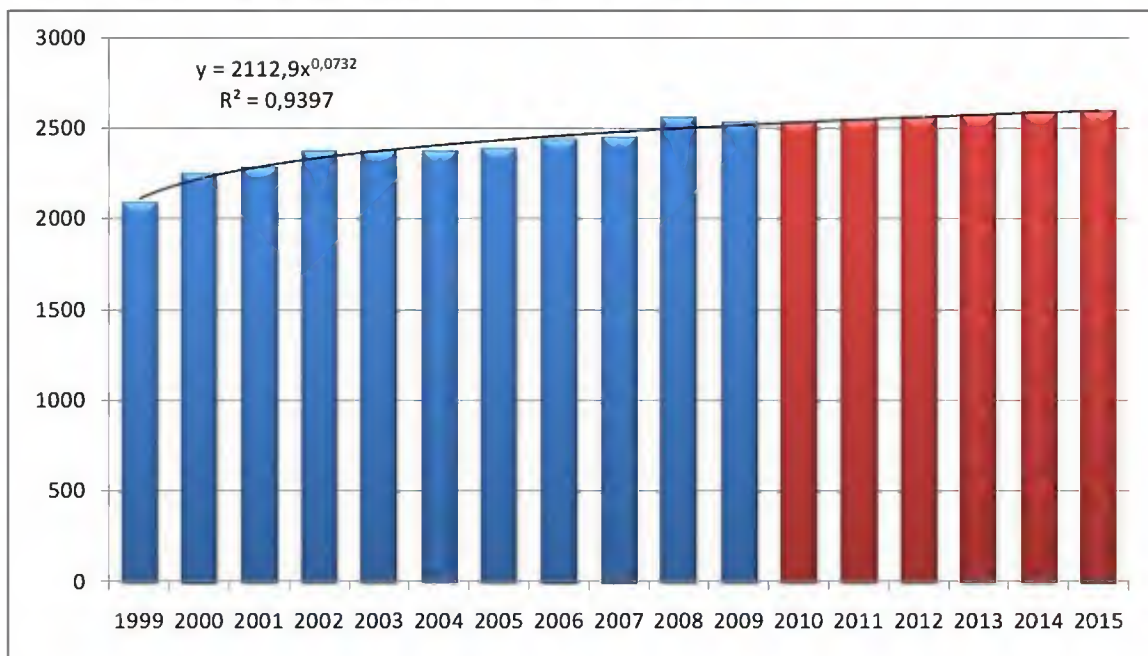
L.p.	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
1	3520	3624	3572	3638	3807	3651	3739	3766	3886	4164	4599
2	2096	2256	2287	2373	2380	2374	2392	2442	2452	2563	2537

Liczbę zachorowań na RCC i liczbę zgonów z powodu RCC w latach 1999-2009 w Polsce oraz przewidywaną liczbę chorych i zgonów w latach 2009-2015 przedstawiono na poniższych rysunkach.

Rysunek 1. Liczba zachorowań na raka nerkowokomórkowego w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2009-2015 w Polsce.



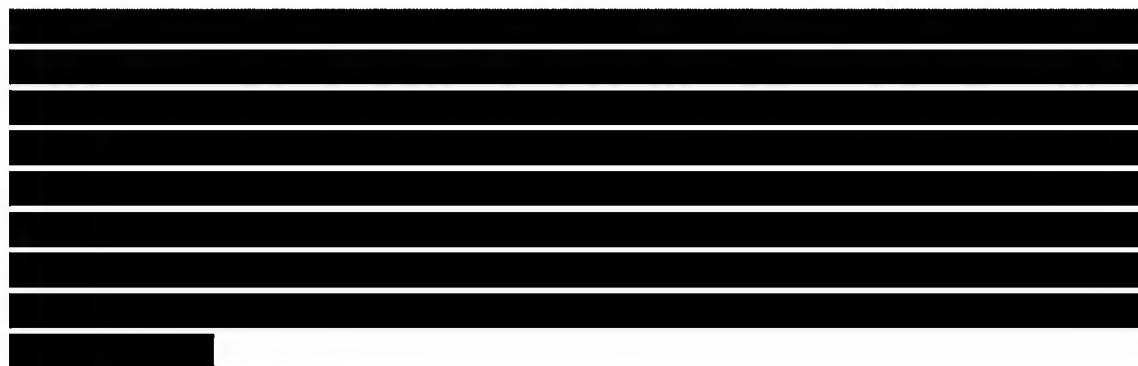
Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu raka nerkowokomórkowego w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2009-2015 w Polsce.



Liczba zachorowań wśród mężczyzn w średnim wieku jest podobna. Wśród kobiet większość zachorowań (55%) występuje po 65 roku życia. U obu płci większość zgonów przypada po 65 roku życia (59% u mężczyzn, 73% u kobiet). Współczynniki zachorowalności i umieralności są najwyższe w najstarszej grupie wieku u obu płci. Rak

nerki w 2008 roku był 8. pod względem częstości diagnozowania nowotworem występującym u mężczyzn i 11. wśród kobiet.¹⁶

Zgodnie z danymi pochodzącymi z Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. na raka nerki najczęściej chorują osoby między 50. a 70. rokiem życia, częściej mężczyźni. Choć nowotwór w postaci sporadycznej najczęściej rozwija się pomiędzy 50. a 70. rokiem życia, znane są nierzadkie przypadki zachorowań w wieku lat 20 czy 30. Skryty przebieg kliniczny, jaki charakteryzuje chorobę powoduje, że jest ona rozpoznawana późno – albo w stadium znacznego zaawansowania miejscowego z wysokim 50% prawdopodobieństwem wznowy, albo w stadium rozsianym.²⁵



2.5 Przebieg choroby

Z powodu lokalizacji nerki przebieg choroby nowotworowej w jej początkowym stadium jest zwykle skryty - klasyczna triada objawów w postaci wyczuwalnego guza w obrębie jamy brzusznej, dolegliwości bólowe i krwimocz są obecnie rozpoznawane niezwykle rzadko (10% chorych). W 40 - 60% przypadków rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, w trakcie rutynowych badań kontrolnych lub przeprowadzanych z innych powodów. Zależnie od źródła danych, 25 - 50% raków nerki, w momencie rozpoznania pierwotnego choroby, jest w stadium rozsianym. Przerzuty powstają drogą hematogeną, drogą naczyń limfatycznych lub przez ciągłość. Najczęściej dochodzi do zajęcia płuc (50-60%), kości (30-40%), wątroby (30-40%). W 5% przypadków przerzuty lokalizują się w mózgu. Inne lokalizacje, choć możliwe, zdarzają się rzadziej. U 25-50% chorych, u których rozpoznano raka nerki w stadium lokalnym, w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy dochodzi do powstawania przerzutów odległych i rozsiewu choroby, a u 30-50% dochodzi do nawrotu lokalnego.^{2,8}

2.6 Rokowanie

Elementy mające wpływ na rokowanie dzieli się na czynniki anatomiczne, histologiczne, kliniczne i molekularne.^{17,18}

Czynniki anatomiczne: wielkość guza pierwotnego, zajęcie układu żylnego, przekraczanie torebki włóknistej nerki, zajęcie nadnercza, przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty odległe. Czynniki te brane są łącznie pod uwagę w ocenie stopnia zaawansowania wg powszechnie używanego systemu klasyfikacji stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. *tumor-node-metastasis*, TNM) przedstawionego w tabeli poniżej.^{17,18}

Tabela 3. System klasyfikacji stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu wg TNM 2012.¹⁹

T	Guz pierwotny
TX	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	guz o największym wymiarze >4 cm i nie więcej niż 7 cm, ograniczony do nerki
T2	guz o największym wymiarze >7 cm, ograniczony do nerki
T2a	guz o największym wymiarze >7 cm i nie więcej niż 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	guz o największym wymiarze >10 cm, ograniczony do nerki
T3	guz szerzy się w świetle dużych żył lub nacieka tkankę tłuszczową okołonerkową, ale bez naciekania nadnercza po tej samej stronie co guz i nie przekracza powięzi Geroty
T3a	guz widoczny makroskopowo w świetle żyły nerkowej lub jej segmentalnych dopływów (zawierających warstwę mięśniową) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub wnęki nerki, lecz nieprzekraczający powięzi Geroty
T3b	guz widoczny makroskopowo w świetle żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	guz widoczny makroskopowo w świetle żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający ścianę żyły głównej dolnej
T4	guz przekracza powięź Geroty (w tym naciekanie przez ciągłość nadnercza po stronie guza). W celu ustalenia zaawansowania nowotworu należy brać pod uwagę rozmiar guza ustalony podczas badania patologicznego
N	Regionalne węzły chłonne
NX	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	stwierdza się przerzuty odległe

Tabela 4. Stopnie zaawansowania klinicznego nowotworu.¹⁹

Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stopień IV	T4	każde N	M0
	dowolne T	dowolne N	M1

Czynniki histologiczne: stopień złośliwości według Fuhrman'a, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, zajęcie drobnych naczyń żylnych (mikroinwazja naczyńniowa), martwica nowotworu, naciekanie układu kanalików zbiorczych. Podział wg Fuhrman'a jest powszechnie akceptowanym systemem oceny stopnia złośliwości raka nerki i stanowi niezależny czynnik rokowniczy w przypadku raka nerki. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyróżnia się trzy podstawowe typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90%), brodawkowaty (10-15%) i chromofobny (4-5%).^{17,18} Wartość rokownicza poszczególnych typów histologicznych zanika jednak w analizach uwzględniających stopień zaawansowania. Trendy w analizach jednoczynnikowych sugerują najlepsze rokowanie w przypadku raka chromofobnego, pośrednie – brodawkowatego i najmniej korzystne – jasnokomórkowego. W obrębie typu brodawkowatego wyróżnia się dwa typy o różnym rokowaniu:

- podtyp I – przypadki raka o niskim stopniu złośliwości, chromofilnej cytoplazmie i korzystnym rokowaniu;
- podtyp II – w większości przypadków rak o wysokiej złośliwości i kwasochłonnej cytoplazmie, wykazujący skłonność do rozsiewu przerzutowego.

Czynniki kliniczne: stan sprawności ogólnej pacjenta, miejscowe objawy kliniczne, wyniszczenie, niedokrwistość, liczba płytek krwi.^{17,18}

Czynniki molekularne: anhydraza węglanowa IX (ang. *carbonic anhydrase IX*, CAIX), śródbłonkowo-naczyńniowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem (ang. *hypoxia inducible factor*, HIF), Ki-67 (marker proliferacji), p53, homolog fosfatazy i tensyny (ang. *phosphatase and tensin homologue*, PTEN; regulacja cyklu komórkowego), E-kahedryna, CD44 (cząsteczka adhezyjna). Dotychczas nie wykazano przewagi żadnego z tych markerów nad używanymi obecnie systemami oceny rokowania, dlatego ich stosowanie nie jest zalecane w rutynowej praktyce klinicznej. Choć profilowanie genetyczne jest obiecującą metodą badawczą, nie udało się jak dotąd zidentyfikować nowych czynników rokowniczych.^{17,18}

Do oceny rokowania u pacjentów po operacji z powodu raka nerki opracowano systemy i nomogramy uwzględniające niezależne czynniki prognostyczne. W ocenie prawdopodobieństwa przeżycia systemy te są prawdopodobnie bardziej precyzyjne niż sama ocena zaawansowania wg TNM czy stopień złośliwości wg Fuhrman'a. Zaletą nomogramów jest ich zdolność do oceny dokładności predykcyjnej (ang. *predictive accuracy*, PA), która pozwala na obiektywną ocenę wartości rokowniczej wszystkich parametrów. W tabeli poniżej podsumowano stosowane obecnie systemy oceny rokowania.^{17,18}

Tabela 5. Zestawienie anatomicznych, histologicznych i klinicznych czynników uwzględnionych w powszechnie przyjętych modelach rokowniczych.

Modele prognostyczne →	Uogólniony rak nerki			Ograniczony do narządu rak nerki	
	UISS	SSIGN	Preoperacyjny nomogram wg Karakiewicza	MSKCC	Model wg Heng'a
Stopień zaawansowania wg TNM	x	x	x		
Stopień sprawności ogólnej wg ECOG	x				
Stopień sprawności ogólnej wg Karnofsky'ego				x	x
Objawy związane z nowotworem			x		
Stopień złośliwości według skali Fuhrman'a	x	x	x		
Martwica guza		x			
Wielkość guza		x	x		
Czas od rozpoznania do wdrożenia leczenia				x	x
Aktywność LDH w surowicy krwi				x	
Stężenie wapnia z uwzględnieniem stężenia albumin				x	x
Stężenie hemoglobiny				x	x
Liczba neutrofilii					x
Liczba płytek					x

UISS - *Union for International Cancer Control*; SSIGN - *Stage, Size, Grade and Necrosis*; MSKCC - *Memorial Sloan-Ketting Cancer Center*.

Podsumowując, u pacjenta z rakiem nerki należy ocenić stopień zaawansowania wg TNM, stopień histologicznej złośliwości wg Fuhrman'a oraz typ histologiczny raka wg klasyfikacji WHO – czynniki te są źródłem istotnych z punktu widzenia rokowania informacji. W przypadkach raka uogólnionego należy stosować system stratyfikacji pacjentów umożliwiający dobór odpowiedniego leczenia w I linii. W przypadkach raka ograniczonego do narządu nie zaleca się rutynowego stosowania systemów oceny rokowania czy nomogramów, mimo, że pozwalają one na dobór pacjentów do badań klinicznych. Nie istnieją obecnie molekularne czynniki rokownicze, które powinny znaleźć zastosowanie w rutynowej praktyce klinicznej.^{17,18}

U chorych z wielonarządowymi przerzutami stosuje się klasyfikację według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), która uwzględnia 5 czynników rokowniczych (upośledzony stan ogólnej sprawności, obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi oraz czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu choroby poniżej 12 miesięcy). Sumowanie występujących czynników daje wynik klasyfikujący pacjenta do jednej z kategorii prognostycznych: rokowanie korzystne – 0 czynników ryzyka; rokowanie pośrednie – 1 do 2 czynników ryzyka; rokowanie niekorzystne – 3 i więcej czynników ryzyka.²⁰

W przypadku nowych leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC nie zostały jeszcze wypracowane obiektywne czynniki predykcyjne.¹⁸

Przeżycie chorych zależy od stopnia zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Obecnie obserwowana jest poprawa 5-letniego przeżycia, co głównie ma związek z wcześniejszym wykrywaniem guza na skutek częstszego stosowania metod diagnostyki obrazowej.¹⁰

Wśród nowotworów urologicznych rak nerki ma najwyższy współczynnik śmiertelności, umiera bowiem około 40% chorych, podczas gdy dla raka prostaty i pęcherza moczowego współczynnik ten wynosi około 20% (na podstawie danych światowych). Szacowane 5-letnie przeżycie w Unii Europejskiej w 2006 r. wyniosło 54% dla mężczyzn i 57% dla kobiet.⁸ Zgodnie z danymi opublikowanymi w 2011 roku, obserwowane 5-letnie przeżycie i względne 5-letnie przeżycie w 27 krajach UE w 2008 roku wyniosło średnio 54,9% i 63,6%.⁷

W Stanach Zjednoczonych całkowite przeżycie stale rośnie – z 63,7% w 1988 roku wzrosło do 73,9% w 2002, jednak poprawa przeżycia dotyczy głównie raka nerki stopnia I, gdzie guz zlokalizowany jest tylko w obrębie nerki (91,7% w 1988 roku do 92,8% w 2002 roku). W przypadku bardziej zaawansowanych postaci RCC, przeżycie w USA nie zmieniło się na przestrzeni lat.¹¹

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu RCC w Polsce to 2 537 zgonów w roku 2009, w tym 984 zgonów kobiet i 1 553 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,41% i 2,96% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet wyniósł 5,0 i dla mężczyzn 8,4, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności odpowiednio 2,3 i 5,5.¹⁵ Obserwowany jest trend w kierunku poprawy przeżycia chorych, co jest wyraźnie związane z niższymi stopniami zaawansowania raka w momencie rozpoznania (50–90% przeżyć 5-letnich w przypadku choroby ograniczonej miejscowo, 0–13% w grupie chorych z przerzutami odległymi).⁴

Według danych podawanych w rekomendacjach i stanowiskach AOTM 5-letnie przeżycie osiąga około 60% chorych. W przypadku stwierdzenia przerzutów liczba ta

spada do 20%.^{2,3} Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego niepoddawanych leczeniu systemowemu wynosi 12 miesięcy, ale choroba może mieć bardzo indywidualny przebieg naturalny (gwałtowny, z szybką progresją lub powolny z okresową stabilizacją, a nawet samoistną regresją).²¹

W oparciu o artykuł z 2008 roku opublikowany we Współczesnej Onkologii w I stopniu zaawansowania raka nerkowokomórkowego 5-letnie przeżycia mieszczą się w granicach 70–90%, w II stopniu 55–70%, w III stopniu 20–30%, a w IV stopniu nie przekraczają 10%. Zgodnie z grupami ryzyka wg Motzera[†] 5-letnie przeżycie w grupie niskiego ryzyka (brak czynników ryzyka) osiąga średnio 69% (52-86%) chorych, w grupie przeciętnego ryzyka (1-2 czynniki ryzyka) 14% (1-27%) chorych, natomiast w grupie wysokiego ryzyka (3-5 czynników ryzyka) 0% chorych.^{22,8} Według innych danych w grupie niskiego ryzyka, przeciętnego ryzyka i wysokiego ryzyka mediana przeżycia wynosi odpowiednio 29,6 miesięcy, 13,8 miesięcy i 4,9 miesięcy, natomiast przeżycie jednego roku dotyczy odpowiednio 83%, 58% i 20% chorych.⁸

Dane dotyczące względnych 5-letnich przeżyć chorych na nowotwory nerki w województwie mazowieckim (2001–2002) były porównywalne z europejskimi – 53,9% dla mężczyzn i 61,5% dla kobiet, nie jest jednak pewne, w jaki sposób znaczący stopień niedorejestrowania zachorowań i zgonów wpłynął na ocenę rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej.⁸

2.7 Objawy

Objawy nowotworów nerek nie są od razu ostre i jednoznaczne. Do rozpoznania często dochodzi, kiedy szuka się przyczyny ogólnego osłabienia, utraty masy ciała, stanów podgorączkowych, nocnych potów, uporczywego kaszlu, częstych infekcji dróg moczowych, nawracających infekcji wirusowych związanych z upośledzeniem odporności, niedokrwistości czy hiperkalcemii. W 1/3 przypadków nowotwór ten jest wykrywany, gdy pojawiają się przerzuty w płucach, tkankach miękkich, kościach, wątrobie lub ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W przeszłości w momencie rozpoznania u większości chorych występowała klasyczna triada objawów (tzw. triada Virchowa): krwiomocz, ból oraz guz wyczuwalny przez powłoki. Obecnie pojawia się ona jedynie u około 6–10% chorych, łączy się ze znacznym postępowaniem choroby i złym rokowaniem.²³

Niezwykle istotnym objawem klinicznym, alarmowym, umożliwiającym wczesne rozpoznanie jest mikroskopowy lub makroskopowy krwiomocz. Wskazuje on na kontakt guza z układem odprowadzającym mocz i występuje u 40% chorych na raka nerki. Mikroskopowy krwiomocz jest zapewne częstszy, ale bywa niezauważony. W

[†] poziom LDH > 1,5 × powyżej górnej granicy dla normy; poziom Hgb < poniżej dolnej granicy dla normy, poziom skorygowanego Ca > 10 mg%, stan ogólny (według wg skali Karnofsky'ego < 80%, czas od nefrektomii do leczenia IFN-α poniżej roku.

makroskopowym krwimocz w moczu widoczna jest domieszka świeżej krwi, a także skrzepy różnej wielkości o kształcie powrózkowatym. Krwimocz może ustępować samoistnie, nie nawracać miesiącami, przy stałym postępie choroby. Krwimoczowi w chorobie nowotworowej nie towarzyszą zazwyczaj dolegliwości bólowe. Pojawiają się one w przypadku obecności skrzepów zamykających drożność moczowodów lub utrudniających odpływ moczu z pęcherza moczowego.²³

Najbardziej charakterystyczną cechą tej choroby jest jednak skryty i bezbólowy przebieg pierwszego okresu wzrostu guza, co opóźnia rozpoznanie. W dalszym przebiegu raka nerki mamy do czynienia ze wszystkimi rodzajami bólu.²³

W 40-60% przypadków RCC rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych wskazań. W chwili rozpoznania RCC, w 60-70% przypadków zmiana jest ograniczona do nerki, w 10-15% przypadków występują miejscowe przerzuty (węzły chłonne i przylegające narządy), a w 20-25% stwierdza się przerzuty odległe (głównie do płuc, kości, mózgu, wątroby, nadnerczy).^{2,3}

Zespoły paranowotworowe rozpoznaje się u ok. 30% chorych z objawowym rakiem nerki. Nieliczni chorzy zgłaszają się z objawami wywołanymi przez przerzuty takimi jak bóle kości czy przewlekły kaszel. Najczęstsze zespoły paranowotworowe to: nadciśnienie tętnicze, wyniszczenie, utrata masy ciała, gorączka, neuromiopia, skrobiawica, przyspieszony OB, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, hiperkalcemia, nadkrwistość.^{17,18}

2.8 Rozpoznanie i diagnostyka

Wczesne rozpoznanie nowotworu jest trudne, gdyż klasyczna triada objawów guza nerki występuje u mniej niż 5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka z obecnością przerzutów. W 40-60% rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, na podstawie badań obrazowych (najczęściej USG) wykonywanych z innych wskazań.²

U około 25-40% chorych diagnoza jest ustalana w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania, jednak niemal u 1/3 osób w chwili rozpoznania występują objawowe przerzuty, a u prawie połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od zdiagnozowania.⁴

Stosuje się następujące badania diagnostyczne:

- badania przedmiotowe – następujące objawy powinny skłonić do wykonania badań obrazowych:
 - wyczuwalny palpacyjnie guz brzucha,
 - wyczuwalne palpacyjnie powiększenie szyjnych węzłów chłonnych,
 - niezmnijające się żyłki powrózka nasiennego,
 - obustronne obrzęki kończyn dolnych, sugerujące zaburzenie odpływu krwi żyłnej;
- badania laboratoryjne:

- stężenie kreatyniny w surowicy krwi,
- współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR),
- stężenie hemoglobiny,
- odczyn Biernackiego (OB),
- aktywność fosfatazy zasadowej,
- poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy krwi,
- stężenie wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin;
- obrazowanie:
 - tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z użyciem środka cieniującego,
 - magnetyczny rezonans jądrowy (MRI),
 - ultrasonografia (USG) jamy brzusznej,
 - angiografia komputerowa jamy brzusznej,
 - urografia klasyczna (rentgenowska),
 - arteriografia nerkowa,
 - wenokawografia,
 - scyntygrafia nerek,
 - pozytrynowa tomografia emisyjna (PET) – nie jest jeszcze standardem diagnostycznym,
 - badania w rozsiałym raku nerki:
 - RTG klatki piersiowej – minimum diagnostyczne,
 - tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – znacznie dokładniejsza niż RTG,
 - scyntygrafia kości, CT i MRI mózgu,
- biopsja nerki;
- rozpoznanie histopatologiczne – na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji.^{2,17,18}

W badaniu fizykalnym szczególną uwagę należy zwrócić na oglądanie i badanie palpacyjne jamy brzusznej, kanałów pachwinowych, moszny oraz ocenę węzłów chłonnych. Guz nerki jest wyczuwalny badaniem palpacyjnym w 24% przypadków.²³

W przypadku raka nerki, w przeciwieństwie do innych nowotworów, nie ma badań przesiewowych. Bardzo ważna rola w procesie diagnostycznym przypada lekarzowi podstawowej opieki zdrowotnej. Jego wnikliwość i czujność diagnostyczna pozwala na wyselekcjonowanie z grupy pacjentów podlegającej jego opiece chorych z podejrzeniem raka nerki.²³

U wszystkich chorych z krwiomoczem i niespecyficznymi bólami okolicy lędźwiowej należy wykonać badanie ultrasonograficzne układu moczowego. Obecnie ocenia się, że aż 80% zmian guzowatych nerek wykrywa się za pomocą tego badania.²³

Wykrycie zmiany morfologicznej w nerce i krwiomocz powinny skłonić lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do jak najszybszego skierowania chorego do urologa celem dalszej diagnostyki. W diagnostyce guzów nowotworowych należy wykonać również podstawowe badania laboratoryjne: badanie ogólne moczu, morfologię krwi, OB, aktywność fosfatazy alkalicznej i oznaczenie stężenia wapnia. Oceny wydolności nerek (stężenie kreatyniny, mocznika we krwi, wyliczenie wielkości przesączania kłębuszkowego – GFR) i oceny czynności życiowej każdej z nerek powinno się dokonać u chorych z guzem nerki lub obustronnymi guzami nerkowymi.²³

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii dotyczącymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2009 roku (aktualizacja 22.04.2010), w Polsce na podstawie stwierdzenia klasycznej triady objawów (krwiomocz, ból i guz w okolicy lędźwiowej), objawów przerzutów (ból w przebiegu przerzutów do kości, objawy adenopatii, objawy związane z przerzutami do płuc) oraz objawów ogólnych (gorączka, ubytek masy ciała i objawy kliniczne niedokrwistości) zleca się następujące badania laboratoryjne:

- morfologia krwi i OB (czynniki prognostyczne);
- biochemiczne badania czynności nerek;
- aktywność fosfatazy alkalicznej (przerzuty do wątroby i kości);
- stężenie wapnia w surowicy (objaw zespołu paraneoplastycznego).

Rutynowe badania obrazowe w diagnostyce raka nerki obejmują: USG, RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach i TK jamy brzusznej z kontrastem. Urografia dożylna wskazana jest jedynie w przypadku niedostatecznej oceny w badaniu USG i TK i obecnie rzadko się ją wykonuje. Inne badania należy przeprowadzać jedynie w razie klinicznych wskazań (TK klatki piersiowej — podejrzenie przerzutu w RTG klatki piersiowej, scyntygrafia kośćca — podejrzenie przerzutów w układzie kostnym, MR — podejrzenie zajęcia żyły głównej dolnej, obecności angiomyolipoma nerki lub w razie przeciwwskazań do wykonania TK).

W każdym przypadku wystąpienia krwiomoczu u chorego należy wykluczyć lub potwierdzić przyczynę nowotworową. Rozpowszechnienie i dostępność USG przyczyniły się do częstszego rozpoznawania raka nerki u chorych bez objawów.⁴

2.9 Leczenie

Podstawowe cele leczenia raka nerkowokomórkowego:

- wydłużenie czasu przeżycia chorych;
- wydłużenie czasu do nawrotu lub progresji choroby;

- poprawa jakości życia chorych.

Dostępne metody leczenia obejmują nefrektomię radykalną (radykalne usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi), nefrektomię oszczędzającą (usunięcie guza i pozostawienie niezmięnionej części nerki, tylko u wybranych chorych), embolizację tętnicy nerkowej (jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny), paliatywne leczenie operacyjne, chemioterapię i immunoterapię oraz leczenie adiuwantowe (stosowanie interferonu α po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym).

W farmakoterapii chorych z rozsianym rakiem nerki sama chemioterapia klasyczna (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna) jest nieskuteczna. Czasową poprawę i wydłużenie życia u chorych na RCC w stopniu IV można uzyskać stosując chemoimmunoterapię (chemioterapia + interferon alfa, niektórzy chorzy otrzymują także interleukinę 2 w dużych dawkach).^{2,3}

Nowsze metody farmakologiczne, dla których w ostatnich latach przedstawiono wyniki badań klinicznych, obejmują leki ukierunkowane molekularnie przeciwko VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego): drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, sorafenib, pazopanib); przeciwciało monoklonalne – bewacyzumab; inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus).³

Wybór optymalnej terapii RCC powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami stosuje się klasyfikację według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), która uwzględnia 5 czynników rokowniczych (upośledzony stan ogólnej sprawności, obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi oraz czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu choroby poniżej 12 miesięcy). Sumowanie występujących czynników daje wynik klasyfikujący pacjenta do jednej z kategorii prognostycznych: rokowanie korzystne – 0 czynników ryzyka; rokowanie pośrednie – 1 do 2 czynników ryzyka; rokowanie niekorzystne – 3 i więcej czynników ryzyka. W przypadku nowych leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC nie zostały jeszcze wypracowane obiektywne czynniki predykcyjne.³



2.10 Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego RCC

Lek został dopuszczony do obrotu w USA przez Food and Drug Administration 27 stycznia 2012 roku a 3 września 2012 roku przez European Medicines Agency na terenie Unii Europejskiej. Stąd, w zidentyfikowanych wytycznych dotyczących leczenia zaawansowanego RCC aksytynibu nie został jeszcze uwzględniony (wyjątek: NCCN, patrz niżej).

2.10.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego RCC

Nie zidentyfikowano specyficznych polskich wytycznych dotyczących leczenia raka nerkowokomórkowego. Większość polskich opracowań odnosi się do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*, EAU) przedstawionych poniżej.

Aktualnie leczenie raka nerki w Polsce jest finansowane zgodnie z programem lekowym przedstawionym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.²⁵ Celem programu jest: wydłużenie czasu przeżycia chorych na raka nerki zaawansowanego i/ lub z przerzutami, wydłużenie czasu do nawrotu lub progresji choroby oraz poprawa jakości życia chorych.

Program terapeutyczny (lekowy) obejmuje stosowanie sunitynibu, sorafenibu i ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego RCC.

Do programu mogą zostać zakwalifikowani wyłącznie chorzy po nefrektomii. W ramach programu finansowane jest leczenie sunitynibem w przypadku braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego (I linia), sorafenibem w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowanego przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa (II linia) oraz ewerolimusem w przypadku udokumentowanego niepowodzenia

wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib lub sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające (II linia) lub po wcześniejszej immunoterapii (III linia).²⁵

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia chorych.

Tabela 6. Kryteria kwalifikacji chorych do programu terapeutycznego (lekowego) leczenia raka nerki.²⁵

Sunitynib	Sorafenib	Ewerolimus
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym; • nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); • brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki; • uprzednie wykonanie nefrektomii; • udokumentowana obecność przerzutów narządowych; • zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów); • stan sprawności 80-100 wg skali 	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym potwierdzone badaniem histopatologicznym z materiału operacyjnego, biopsji guza nerki lub ogniska przerzutowego; • nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); • udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa; • uprzednie wykonanie nefrektomii; • udokumentowana obecność przerzutów narządowych; • zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne 	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym; • nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); • udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib albo sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii; • uprzednie wykonanie nefrektomii; • udokumentowana obecność przerzutów narządowych; • zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów);

Aksyty nib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
 – analiza problemu decyzyjnego

Sunity nib	Sorafenib	Ewerolimus
<p>Karnofsky'ego;</p> <ul style="list-style-type: none"> korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ul style="list-style-type: none"> a) wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy, c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> liczba płytek krwi większa lub równa 105/mm³, bezwzględna liczba granulocytów 	<p>wcześniejsze usunięcie przerzutów);</p> <ul style="list-style-type: none"> stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego; korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ul style="list-style-type: none"> a) wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy, c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> liczba płytek krwi większa lub równa 105/mm³, 	<ul style="list-style-type: none"> stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego; korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry; wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych; nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ul style="list-style-type: none"> a) wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,

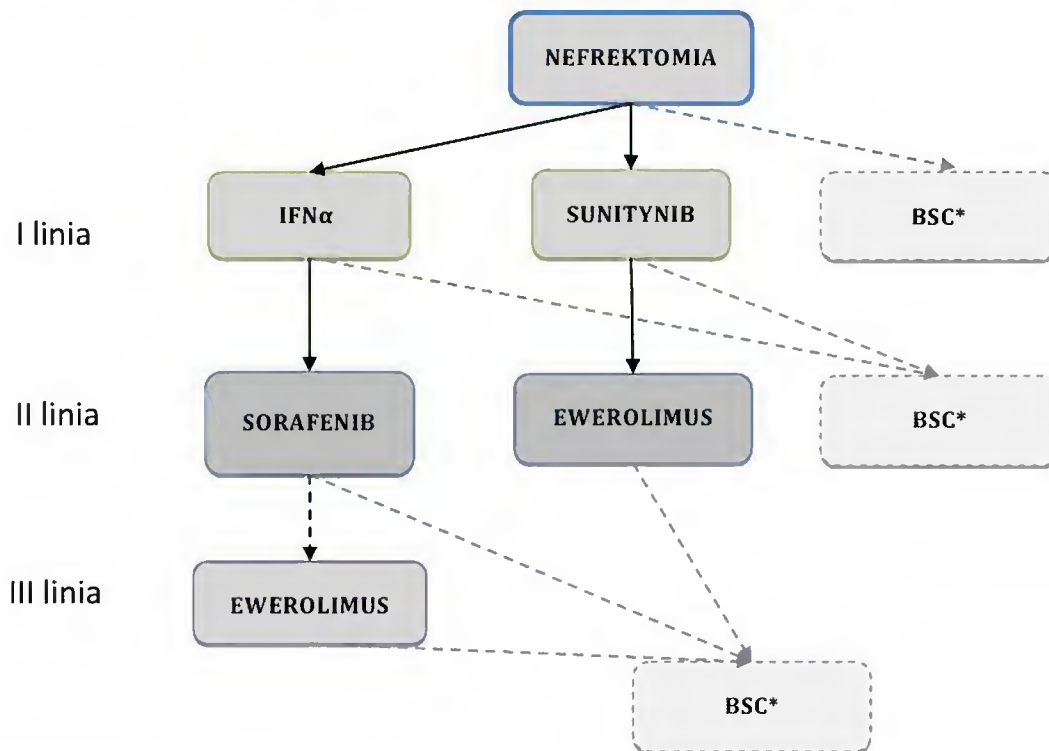
Sunitynib	Sorafenib	Ewerolimus
<p>obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm³,</p> <p>- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie; • nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm³,</p> <p>- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie; • nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek krwi większa lub równa 105/mm³, - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm³, - poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl; <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe stężenie glukozy we krwi; • niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (w szczególności ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, werapamil, flukonazol, diltiazem, cyklosporyna). <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria wyłączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; • wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; 	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; • wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; 	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; • wystąpienie objawów nadwrażliwości na ewerolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;

Aksytytib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
 – analiza problemu decyzyjnego

Sunitynib	Sorafenib	Ewerolimus
<ul style="list-style-type: none"> • utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; • wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; • istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku. 	<ul style="list-style-type: none"> • utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; • wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; • istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku. 	<ul style="list-style-type: none"> • utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; • wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; • istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

Uwzględniając powyższe kryteria włączenie i wykluczanie schemat leczenia raka nerkowokomórkowego lekami wymienionymi w programie terapeutycznym oraz cytokinami finansowanymi w ramach środków publicznych poza programem lekowym przedstawiono poniżej. W III linii leczenia potencjalną opcją terapeutyczną w RCC może być everolimus (po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonem i sorafenibem), niemniej zgodnie z opinią eksperta klinicznego, w Polsce powszechnie w III linii leczenia nie stosuje się aktywnej terapii (patrz rodz. 2.9).

Rysunek 3. Schemat stosowania leków w ramach istniejącego programu lekowego.²⁵



*BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)

2.10.2 Wytyczne *European Association of Urology* (EAU)

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*, EAU) dostępne są następujące metody leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami (mRCC):

- 1) Chemioterapia:
 - Chemioterapia w postaci monoterapii nie jest zalecana w leczeniu chorych z mRCC (stopień zalecenia B).
- 2) Immunoterapia:
 - Monoterapia interferonem alfa lub interleukiną-2 podawaną w dużych dawkach może być zalecana w I linii leczenia mRCC tylko w wybranych przypadkach raka jasnokomórkowego charakteryzujących się korzystnym rokowaniem (stopień zalecenia A).
 - Terapia skojarzona bewacyzumabu i interferonu alfa jest zalecana w I linii leczenia chorych z mRCC charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem. Tylko wybrani chorzy z rakiem typu jasnokomórkowego charakteryzujący się korzystnym profilem ryzyka wykazują korzyść kliniczną z leczenia interleukiną-2 (stopień zalecenia B).
 - Terapie skojarzone cytokin, z lub bez dodatkowej chemioterapii, nie powodują poprawy przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią (stopień zalecenia A).
- 3) Inhibitory angiogenezy:
 - Sunitynib jest zalecany w I linii leczenia chorych z mRCC charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem (stopień zalecenia A).
 - Terapia skojarzona bewacyzumabu i interferonu alfa jest zalecana w I linii leczenia chorych z mRCC charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem (stopień zalecenia A).
 - Sorafenib jest zalecany w II linii leczenia chorych z mRCC po nieskuteczności terapii cytokinami (stopień zalecenia A).
 - Pazopanib jest zalecany w I linii leczenia chorych z mRCC charakteryzujących się niskim lub przeciętnym ryzykiem oraz w II linii po nieskuteczności terapii cytokinami (stopień zalecenia A).
 - Temsyrolimus jest zalecany w I linii leczenia chorych z mRCC charakteryzujących się wysokim ryzykiem (stopień zalecenia A).
 - Ewerolimus może być zalecany w II linii leczenia chorych z mRCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (stopień zalecenia A).¹⁷

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wytycznych *European Association of Urology* (EAU) dotyczących leczenia raka nerkowokomórkowego z przerzutami.

Tabela 7. Wytyczne EAU dotyczące leczenia RCC z przerzutami (stopień zalecenia A).¹⁷

Linia leczenia	Charakterystyka chorych	Zalecany lek
I linia leczenia	niskie lub przeciętne ryzyko	sunitynib
		bewacyzumab + IFN α
		pazopanib
	wysokie ryzyko	temsylolimus
II linia leczenia	poprzednia terapia: cytokiny	sorafenib
		pazopanib
	poprzednia terapia: inhibitor VEGFR	ewerolimus
	poprzednia terapia: inhibitor mTOR	badania kliniczne*

VEGFR – receptory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*); mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. *mammalian target of rapamycin*).

*dostępne leczenie w ramach badań klinicznych (stopień zalecenia C).

Stopnie zalecenia: A – rekomendacja w oparciu o badania kliniczne wysokiej jakości, w tym co najmniej jedno badanie z randomizacją; B – rekomendacja oparta na poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badaniach bez randomizacji; C – rekomendacja mimo braku bezpośrednich badań klinicznych wysokiej jakości.

2.10.3 Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE UK)

Leczenie zaawansowanego (i/lub przerzutowego) raka nerkowokomórkowego było przedmiotem wytycznych *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE UK):²⁶

- 1) „Sunitynib w I linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym” – marzec 2009 r. (NICE *technology appraisal guidance* 169)²⁷:
 - Sunitynib jest zalecany w I linii leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, kwalifikujących się do immunoterapii i charakteryzujących się stopniem sprawności wynoszącym 0 lub 1 według skali sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).
 - Stosując skalę sprawności ECOG, lekarze powinni być świadomi konieczności zapewnienia równego dostępu do leczenia osobom niepełnosprawnym. Lekarze powinni pamiętać, że osoby niepełnosprawne mogą mieć trudności z czynnościami życia codziennego, które są niezwiązane z diagnozą raka nerki. W takich przypadkach lekarze powinni dokonać odpowiednich orzeczeń stanu ogólnego biorąc pod uwagę powyższe kwestie.

- Chorzy z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczeni sunitynibem i niespełniający powyższych kryteriów powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, w którym wspólnie z lekarzem uznają przerwanie terapii za odpowiednie.
- 2) „Pazopanib w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym” – luty 2011 r. (NICE *technology appraisal guidance* 215)²⁸:
- Pazopanib jest zalecany w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie stosowali uprzednio cytokin i charakteryzują się stopniem sprawności 0 lub 1 według skali sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pod warunkiem, że podmiot odpowiedzialny dostarczy pazopanib z 12,5 % obniżką ceny, a także zapewni prawdopodobny przyszły rabat związany z wynikami badania klinicznego *head-to-head* COMPARZ, jako część systemu dostępu leku dla pacjenta, co zostanie potwierdzone, gdy dane z badania COMPARZ zostaną udostępnione.
 - Chorzy leczeni obecnie pazopanibem niespełniający powyższych kryteriów powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, w którym wspólnie z lekarzem uznają przerwanie terapii za odpowiednie.
- 3) „Bewacyzumab (I linia), sorafenib (I i II linia), sunitynib (II linia) i temsyrolimus (I linia) w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym” – sierpień 2009 r. (NICE *technology appraisal guidance* 178)²⁹:
- Bewacyzumab, sorafenib i temsyrolimus nie są zalecane w I linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.
 - Sorafenib i sunitynib nie są zalecane w II linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.
 - Chorzy z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczeni bewacyzumabem (I linia), sorafenibem (I i II linia), sunitynibem (II linia) i temsyrolimusem (I linia) powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, w którym wspólnie z lekarzem uznają przerwanie terapii za odpowiednie.
- 4) „Ewerolimus w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym” – kwiecień 2011 r. (NICE *technology appraisal guidance* 219)³⁰:
- Ewerolimus nie jest zalecany w II linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.
 - Chorzy przyjmujący ewerolimus w II linii leczenia powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, w którym wspólnie z lekarzem uznają przerwanie terapii za odpowiednie.

Wytyczne dotyczące oceny stosowania aksytynibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (po nieskuteczności uprzedniego

leczenia systemowego) są obecnie w trakcie opracowania przez NICE (przewidywana data wydania: maj 2013 r.).³¹

Zgodnie z dokumentem przygotowanym do konsultacji społecznych, we wstępnej decyzji Komitet Oceniający stwierdził, że lek axitinib nie powinien być rekomendowany do finansowania ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka nerki po nieskuteczności wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokinami. Komitet Oceniający wskazał, że sorafenib, główny komparator dla aksytynibu nie jest rekomendowany przez NICE w leczeniu chorych z rakiem nerki, również everolimus nie otrzymał do tej pory rekomendacji przez NICE. Dodatkowo, w badaniu klinicznym brak jest porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC), które jest obecnie stosowane przez większość chorych w Wielkiej Brytanii. Tym samym porównanie technologii z BSC było możliwe jedynie pośrednio przy akceptacji licznych ograniczeń metody i danych klinicznych. **W kontekście porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym NICE przyznał, że leczenie aksytynibem spełnia kryteria terapii końca życia w subpopulacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem (m.in. wydłuża życia o co najmniej 3 m-ce) i może być rozpatrywane przy pryzmat wyższego progu opłacalności.**

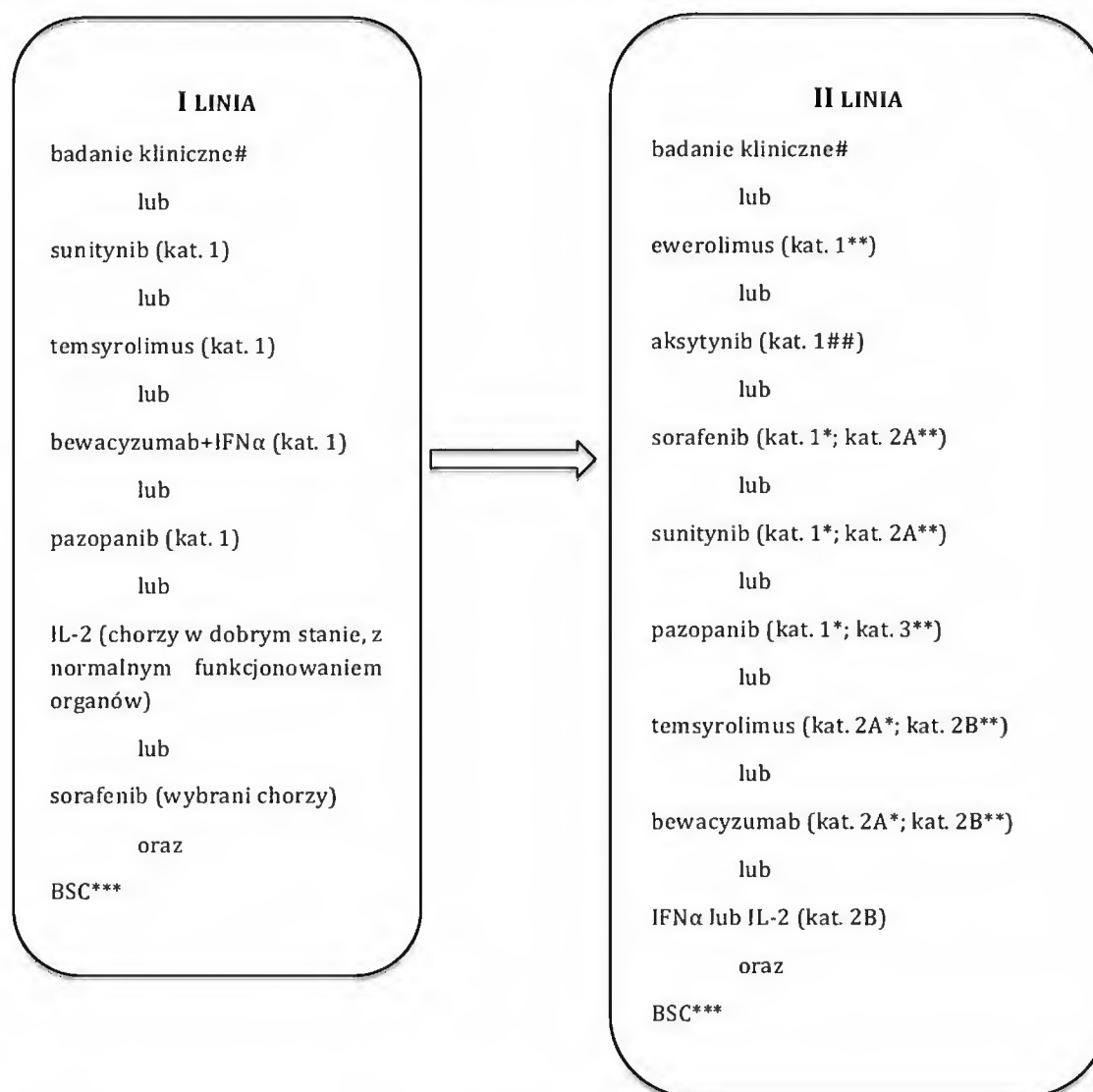
Komentarze otrzymane podczas konsultacji społecznych zostaną uwzględnione i na ich podstawie zostanie wydany kolejny projekt wytycznych.³²

Należy podkreślić, że w ramach praktyki klinicznej w Polsce i dostępu do sorafenibu oraz ewerolimusu w ramach programu lekowego oba leku stanowią istotny komparator dla aksytynibu (patrz. rodz. 4 Komparatory).

2.10.4 Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)

W najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; wersja 2.2012)¹⁹ dotyczących leczenia zaawansowanego RCC uwzględniono aksytynib. Podsumowanie rekomendacji przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 4. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia zaawansowanego RCC.¹⁹



kat. - kategoria; kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, ale związana z dużymi rozbieżnościami opinii.

dostępne leczenie w ramach badania klinicznego ## po nieskuteczności co najmniej jednego leczenia systemowego *po terapii cytokinami; **po terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej - aksyty nibem, pazopanibem, sorafenibem lub sunitynibem; ***BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*): radioterapia paliatywna, metastasektomia, bifosfoniany lub inhibitory ligandu RANK (leczenie przerzutów na kości).

2.10.5 Wytyczne *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

Wytyczne *European Society for Medical Oncology (ESMO)*³³ dotyczące leczenia zaawansowanego RCC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wytyczne ESMO dotyczące leczenia zaawansowanego RCC.

Grupa ryzyka/Poprzednia terapia	Terapia standardowa	Alternatywna opcja leczenia
I linia leczenia (rak jasnokomórkowy)		
niskie lub przeciętne ryzyko	sunitynib bewacyzumab + IFN α pazopanib*	cytokiny (w tym duża dawka IL-2)
wysokie ryzyko	temsylolimus	sunitynib
II linia leczenia (rak jasnokomórkowy)		
po terapii cytokinami	sorafenib pazopanib*	sunitynib
po terapii IKT	ewerolimus	na
inne typy raka nerkowokomórkowego		
bd	bd	temsylolimus
bd	bd	sunitynib
bd	bd	sorafenib

IFN α – interferon alfa; IL-2 – interleukina 2; IKT – inhibitor kinazy tyrozynowej.

*pod warunkiem, że zostanie zatwierdzony przez *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* – pazopanib został dopuszczony do obrotu przez EMA 14 czerwca 2010 roku po wydaniu rekomendacji ESMO, pozwolenie przedłużono 16 czerwca 2011 roku.

2.10.6 Wytyczne *Canadian Kidney Cancer Forum 2011*

Wytyczne *Canadian Kidney Cancer Forum 2011*³⁴ dotyczące leczenia zaawansowanego RCC lub RCC z przerzutami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wytyczne *Canadian Kidney Cancer Forum 2011* dotyczące leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC.

Leczenie	Charakterystyka chorych	Terapia (poziom dowodów 1)	Terapia (poziom dowodów <1)
I linia leczenia	niskie lub przeciętne ryzyko	sunitynib	duża dawka IL-2
		bewacyzumab + IFN α	sorafenib
		pazopanib	obserwacja
	wysokie ryzyko	temsytrolimus	sunitynib
II linia leczenia	oporność na cytokiny	sorafenib	sunitynib, bewacyzumab + IFN α
		pazopanib	
	poprzedni lek: inhibitor VEGF	ewerolimus	terapia celowana uprzednio nie stosowana
	poprzedni lek: inhibitor mTOR	na	sunitynib lub sorafenib

2.11 Rekomendacje agencji HTA

Rekomendacje NICE – patrz rozdział 2.10.3.

Ocena stosowania aksyty nibu w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego stanowi jeden z proponowanych tematów raportów NICE; spodziewany termin wydania rekomendacji – maj 2013.

Podsumowanie opinii i rekomendacji agencji HTA i instytucji będących członkami INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)³⁵ przedstawiono poniżej.

Brak opublikowanych, jasno sprecyzowanych rekomendacji i opinii wydanych przez organy regulacyjne nie wyklucza użycia aksyty nibu lub innych terapii biologicznych zgodnie z ich terapeutycznym wskazaniem.

Tabela 10. Posumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania aksytynibu w leczeniu zaawansowanego RCC.

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
IQWiG – <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (Niemcy) ³⁶	nie odnaleziono
DIMI – <i>German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Informtion</i> (Niemcy) ³⁷	nie odnaleziono
G-ba – <i>the German Health Core System and the Federal Joint Committee</i> (Niemcy) ³⁸	nie odnaleziono
LBI-HTA – <i>Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment</i> (Austria) ³⁹	nie odnaleziono
GÖG – <i>Gesundheit Österreich GmbH</i> (Austria) ⁴⁰	nie odnaleziono
AHRQ – <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> (USA) ⁴¹	nie odnaleziono
VATAP – <i>VA Technology Assessment Program</i> (USA) ⁴²	nie odnaleziono
DECIT-CGATS – <i>Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia</i> (Brazylia) ⁴³	nie odnaleziono
NHSC – <i>National Horizon Scanning Centre</i> (Wielka Brytania) ⁴⁴	nie odnaleziono
NETSCC – <i>NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i> (Wielka Brytania) ⁴⁵	aktytynib – nie odnaleziono; sorafenib, pazopanib i ewerolimus - odniesienie do wytycznych NICE
NHS QIS – <i>Quality Improvement Scotland</i> (Szkocja) ⁴⁶	aktytynib – nie odnaleziono; sorafenib, pazopanib i ewerolimus - odniesienie do wytycznych NICE
SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja) ⁴⁷	aktytynib – nie odnaleziono; sorafenib i ewerolimus – brak rekomendacji; rekomendacja dla pazopanibu
HIQA – <i>Health Information and Quality Authority</i> (Irlandia) ⁴⁸	nie odnaleziono
HAS – <i>Haute Autorité de Santé</i> (Francja) ⁴⁹	aktytynib – nie odnaleziono; pazopanib – brak rekomendacji; rekomendacja dla sorafenibu i ewerolimusu

Aksyty nib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
– analiza problemu decyzyjnego

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
CEDIT – <i>Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques</i> (Francja) ⁵⁰	nie odnaleziono
SBU – <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i> (Szwecja) ⁵¹	nie odnaleziono
KCE – <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> (Belgia) ⁵²	nie odnaleziono
FinOHTA – <i>Finnish Office for Health Technology Assessment</i> (Finlandia) ⁵³	nie odnaleziono
VASPVLT – <i>State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania</i> (Litwa) ⁵⁴	nie odnaleziono
MTU-SFOPH – <i>Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health</i> (Szwajcaria) ⁵⁵	nie odnaleziono
NOKC – <i>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services</i> (Norwegia) ⁵⁶	nie odnaleziono
CVZ – <i>College voor Zorgverzekeringen</i> (Holandia) ⁵⁷	nie odnaleziono
GR – <i>Gezondheidsraad</i> (Netherlands) ⁵⁸	nie odnaleziono
ZonMw – <i>the Medical and Health Research Council of The Netherlands</i> (Holandia) ⁵⁹	nie odnaleziono
HTA-HSR/DHTA – <i>HTA & Health Services Research</i> (Dania) ⁶⁰	nie odnaleziono
DACEHTA – <i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i> (Dania) ⁶¹	nie odnaleziono
DSI – <i>Danish Institute for Health Services Research</i> (Dania) ⁶²	nie odnaleziono
Hiszpania: OSTEBa – <i>Basque Office for Health Technology Assessment</i> ⁶³ , AVALIA-T – <i>Galician Agency for Health Technology Assessment</i> ⁶⁴ UETS – <i>Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> ⁶⁵ , CAHIAQ – <i>Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality</i> (earlier CAHTA) ⁶⁶ , AETSA – <i>Andalusian Agency for Health Technology Assessment</i> ⁶⁷ , AETS – <i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> ⁶⁸	nie odnaleziono
Age.na.s – <i>the Agency for Regional Healthcare</i> (Włochy) ⁶⁹	nie odnaleziono
UVT – <i>HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital</i> (Włochy) ⁷⁰	nie odnaleziono
AETMIS – <i>Agence d’Évaluation des Technologies et des Modes d’Intervention en Santé</i> (Kanada) ⁷¹	aksty nib – nie odnaleziono; sorafenib i ewerolimus – brak rekomendacji; rekomendacja dla pazopanibu w I linii leczenia mRCC

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada) ⁷²	aktytynib, ewerolimus i pazopanib – nie odnaleziono; soraftenib – brak rekomendacji
MAS – <i>Medical Advisory Secretariat</i> (Kanada) ⁷³	nie odnaleziono
IHE – <i>Institute of Health Economics</i> (Kanada) ⁷⁴	nie odnaleziono
CENETEC – <i>Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</i> (Meksyk) ⁷⁵	nie odnaleziono
IECS – <i>Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy</i> (Argentyna) ⁷⁶	nie odnaleziono
ETESA – <i>Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile</i> (Chile) ⁷⁷	nie odnaleziono
ASERNIP-S – <i>Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures –Surgical</i> (Australia) ⁷⁸	nie odnaleziono
AHTA – <i>Adelaide Health Technology Assessment</i> (Australia) ⁷⁹	nie odnaleziono
MSAC – <i>Medical Services Advisory Committee</i> (Australia) ⁸⁰	nie odnaleziono
HSAC – <i>Health Services Assessment Collaboraton</i> (Nowa Zelandia) ⁸¹	nie odnaleziono
CNHTA – <i>Committee for New Health Technology Assessment</i> (Korea)	brak strony internetowej
CDE – <i>Center for Drug Evaluation</i> (Tajwan) ⁸²	nie odnaleziono
HITAP – <i>Health Intervention and Technology Assessment Program</i> (Tajlandia) ⁸³	nie odnaleziono
MaHTAS – <i>Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia</i> (Malezja) ⁸⁴	nie odnaleziono
ICTAHC – <i>Israel Centre for Technology Assessment in Health Care</i> (Izrael) ⁸⁵	nie odnaleziono

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest aksyty nib (Inlyta®, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego Pfizer Polska Sp. z o. o.) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące aksyty nibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).⁸⁶

Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	axitinib
Nazwa handlowa	Inlyta®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej (L01XE17)
Postać	tabletki powlekane: 1 mg, 5 mg
Skład jakościowy i ilościowy	1 mg aksyty nibu; 5 mg aksyty nibu
Data dopuszczenia do obrotu	27 stycznia 2012 (FDA) 3 września 2012 (EMA)
Data przedłużenia pozwolenia	nie dotyczy
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/12/777/001-6
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom

3.2 Mechanizm działania

Aksyty nib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłoka naczyń (VEGFR)-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Uważa się, że receptory te biorą udział w procesie patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i powstawania przerzutów. Wykazano, że aksyty nib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłoka, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo

przeszczepionego guza aktywnie hamuje fosforylację VEGFR-2, który ulega ekspresji w miejscu docelowym *in vivo*, oraz powoduje opóźnienie wzrostu guza, regresję i hamowanie przerzutów w wielu eksperymentalnych modelach guzów nowotworowych.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Aktywnie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie aktywnie powinien prowadzić lekarz doświadczony w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka aktywnie wynosi 5 mg dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki.

W przypadku wymiotów lub pominięcia dawki produktu leczniczego, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Zaleca się, aby zwiększanie lub zmniejszanie dawki odbywało się na podstawie indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.

U pacjentów tolerujących początkową dawkę aktywnie 5 mg dwa razy na dobę, u których przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > stopnia 2. (tj. nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane zgodnie z kryteriami opisującymi działania niepożądane *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] wersja 3.0) można zwiększyć dawkę produktu do 7 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg lub którzy otrzymują leczenie obniżające ciśnienie krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aktywnie w dawce 7 mg dwa razy na dobę, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg dwa razy na dobę.

Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aktywnie i (lub) zmniejszenia dawki produktu. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki aktywnie, można ją zmniejszyć do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki do wieku, rasy, płci lub masy ciała pacjenta.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie aktytynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 może powodować zwiększenie stężeń aktytynibu w osoczu. Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A4/5.

Chociaż nie badano dostosowania dawki aktytynibu u pacjentów otrzymujących silne inhibitory CYP3A4/5, jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4/5, zaleca się zmniejszenie dawki aktytynibu do około połowy (np. początkową dawkę należy zmniejszyć z 5 mg dwa razy na dobę do 2 mg dwa razy na dobę). Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aktytynibem. Jeśli jednocześnie podawany silny inhibitor zostanie odstawiony, należy rozważyć powrót do dawki aktytynibu stosowanej przed włączeniem silnego inhibitora CYP3A4/5.

Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie aktytynibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 może zmniejszać stężenia aktytynibu w osoczu. Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu indukcyjnego lub o minimalnym potencjale indukcyjnym CYP3A4/5.

Chociaż nie badano dostosowania dawki aktytynibu u pacjentów otrzymujących silne induktory CYP3A4/5, jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnego induktora CYP3A4/5, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki aktytynibu. Zgłaszano, że maksymalna indukcja CYP3A4/5 po podaniu dużej dawki silnego induktora wystąpiła w ciągu jednego tygodnia leczenia induktorem. Jeśli dawka aktytynibu zostanie zwiększona, należy starannie monitorować pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności. Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aktytynibem i (lub) zmniejszenia dawki produktu. Jeśli jednocześnie podawany silny induktor zostanie odstawiony, należy jak najszybciej powrócić do dawki aktytynibu stosowanej przed włączeniem silnego induktora CYP3A4/5.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek: nie jest konieczne dostosowanie dawki. Brak danych dotyczących leczenia aktytynibem pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku podawania aktytynibu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Child-Pugh). Zaleca się zmniejszenie dawki podczas podawania aktytynibu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) (np. początkową dawkę należy zmniejszyć z 5 mg dwa razy

na dobę do 2 mg dwa razy na dobę). Akstyynibu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh) i nie należy go stosować w tej populacji pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności akstyynibu u dzieci (< 18 lat). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Akstyynib należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących akstyynib były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylnie epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 20\%$) obserwowane po leczeniu akstyynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali akstyynib w głównym badaniu klinicznym, dotyczącym leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, kategorii częstości i stopnia ciężkości. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Dotychczasowa baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania akstyynibu jest za mała, aby wykryć działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko ($< 1/1000$).

Kategorie przypisano na podstawie bezwzględnych częstości danych z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane

występujące z taką samą częstością są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 12. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących RCC przez pacjentów otrzymujących aksytynib (N=359).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane	Wszystkich stopni %	Stopnia 3 ^a %	Stopnia 4 ^a %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość	2,8	0,3	0
		Małopłytkowość	1,7	0,3	0
	Niezbyst często	Neutropenia	0,3	0,3	0
		Policytemia ^b	0,3	0	0
		Leukopenia	0,3	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^b	18,4	0,3	0
	Niezbyst często	Nadczynność tarczycy ^b	0,6	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	28,4	3,3	0,3
	Często	Odwodnienie	4,7	2,5	0
	Niezbyst często	Hiperkaliemia	0,8	0,6	0
		Hiperkalcemia	0,6	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	10,3	0,6	0
		Zaburzenia smaku	10,3	0	0
	Często	Zawroty głowy	5,6	0	0
	Niezbyst często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	0,3	0,3	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne	2,2	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	39,3	15,3	0,3
		Krwotok ^{b,c}	10,6	0,3	0,3
	Często	Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe ^{b,c}	1,9	0,8	0,8
		Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe ^{b,c}	1,1	1,1	0

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane	Wszystkich stopni %	Stopnia 3 ^a %	Stopnia 4 ^a %
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	0,6	0,3	0,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Dysfonia	28,1	0	0
	Często	Duszność	7,0	0,3	0
		Kaszel	5,3	0	0
		Ból jamy ustnej i gardła	3,3	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	51,3	9,7	0,3
		Wymioty	16,7	1,4	0
		Nudności	28,7	1,4	0
		Zapalenie jamy ustnej	14,5	1,4	0
		Zaparcia	12,3	0	0
	Często	Ból brzucha	8,4	0,6	0,3
		Ból w nadbrzuszu	6,1	0,3	0
		Dyspepsja	7,8	0	0
		Wzdęcie	4,5	0	0
		Guzki krwawnicze	2,2	0	0
	Niezbyt często	Perforacja przewodu pokarmowego ^{b, d}	0,3	0	0,3
		Przetoka odbytu ^b	0,3	0	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą)	27,3	5,0	0
		Wysypka	11,7	0,3	0
		Suchość skóry	10,0	0	0
	Często	Świąd	5,8	0	0
		Rumień	2,2	0	0
		Łysienie	3,3	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni	5,3	0,6	0,3
		Ból stawów	8,6	0,6	0
		Ból w kończynie	8,9	0,3	0

Aksyтынib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
– analiza problemu decyzyjnego

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane	Wszystkich stopni %	Stopnia 3 ^a %	Stopnia 4 ^a %
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	10,3	3,1	0
	Często	Niewydolność nerek ^e	1,1	0,6	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	34,8	9,5	0,3
		Astenia ^c	17,5	3,6	0,3
		Zapalenie błon śluzowych	15,0	1,4	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała	16,4	1,4	0
	Często	Zwiększenie stężenia TSH	4,5	0	0
		Zwiększenie stężenia lipazy	2,2	0,6	0
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	1,9	0,3	0
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	1,1	0,3	0
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej	1,4	0	0
		Zwiększenie stężenia amylazy	1,7	0	0
		Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	0,6	0
	Zwiększenie stężenia kreatyniny		0,6	0	0

^a Kryteria opisujące działania niepożądane National Cancer Institute, wersja 3.0;

^b Patrz poniżej: Opis wybranych działań niepożądanych;

^c Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5);

^d Działanie niepożądane odnoszą się do wszystkich zdarzeń danego rodzaju, niezależnie od przyczyny;

^e W tym ostra niewydolność nerek.

4 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi;
- najtańszymi;
- najskuteczniejszymi;
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”¹

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją technologia medyczna powinna być porównana z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Technologią opcjonalną stanowi technologia możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, natomiast refundowaną technologią opcjonalną – technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.⁸⁷

Według wytycznych *European Association of Urology* (EUA) zalecanymi opcjami w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego u dorosłych są:

- **sorafenib i pazopanib**, w przypadku gdy wcześniejszą terapią były cytokiny;
- **ewerolimus**, w przypadku gdy wcześniejszą terapią był inhibitor VEGFR.¹⁷

Wytyczne NICE nie wskazują żadnej terapii, która powinna być preferowana w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Jednocześnie uznano, że chorzy przyjmujący sorafenib i ewerolimus w II linii leczenia powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, w którym wspólnie z lekarzem uznają za odpowiednie przerwanie terapii.²⁶

Pozostałe wytyczne przedstawione w rozdziale 2.10 wskazują, że w II linii leczenia zaawansowanego (i/lub z przerzutami) raka nerkowokomórkowego preferowane są:

- **sorafenib i pazopanib**, w przypadku gdy wcześniejszą terapią były cytokiny;
- **ewerolimus**, w przypadku gdy wcześniejszą terapią był inhibitor VEGFR.^{19,33,34}

Spośród agencji HTA zrzeszonych w INAHTA tylko francuska agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) wydała pozytywne rekomendacje dotyczące sorafenibu i ewerolimusu.⁴⁹ Dodatkowo *Scottish Medicines Consortium* (SMC)⁴⁷ zaleca stosowanie pazopanibu w I

linii leczenia mRCC oraz po nieskuteczności cytokin (II linia), natomiast *Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS)*⁷¹ zaleca stosowanie pazopanibu wyłącznie w I linii leczenia mRCC.

Tabela 13. Podsumowanie możliwości zastosowania różnych terapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

	I linia	II linia i następne
EUA	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib • bewacyzumab + IFNα • pazopanib • temsyrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib • pazopanib • ewerolimus • badanie kliniczne*
NICE	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib • pazopanib 	<ul style="list-style-type: none"> • brak zalecanych terapii
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne* • sunitynib • temsyrolimus • bewacyzumab+IFNα • pazopanib • IL-2 • sorafenib • BSC 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne* • ewerolimus • aksyty nib • sorafenib • sunitynib • pazopanib • temsyrolimus • IFNα lub IL-2 • BSC
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib • bewacyzumab + IFNα • pazopanib** • temsyrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib • pazopanib** • ewerolimus
<i>Canadian Kidney Cancer Forum 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> • sunitynib • bewacyzumab + IFNα • pazopanib • temsyrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib • pazopanib • ewerolimus

IFN α – interferon alfa; IL-2 – interleukina 2.

*dostępne leczenie w ramach badania klinicznego; **pod warunkiem, że zostanie zatwierdzony przez *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* – pazopanib został dopuszczony do obrotu przez EMA 14 czerwca 2010 roku po wydaniu rekomendacji ESMO, pozwolenie przedłużono 16 czerwca 2011 roku.

Zgodnie z opublikowanymi stanowiskami Rady Konsultacyjnej AOTM, Prezes AOTM:

- **rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej **sorafenib**” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie

- powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania (Rekomendacja nr 50/2011).²⁴
- rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (**ewerolimus**)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem **umieszczenia przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowokomórkowego”**. Jednocześnie, do czasu utworzenia programu Prezes Agencji proponuje dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej (Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r.).²¹
 - nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach nowego programu terapeutycznego „Leczenie raka nerki pazopanibem”. Jednocześnie Prezes Agencji **uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych** preparatu Votrient (pazopanib) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” w I i II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami.⁸⁸

Aktualnie leczenie raka nerki w Polsce jest finansowane zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącym leczenia szpitalnego w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (Załącznik nr 8 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r.). Program terapeutyczny (lekowy) obejmuje stosowanie sunitynibu w przypadku braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego (I linia), **sorafenibu** w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowanego przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa (II linia) oraz **ewerolimusu** w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib lub sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające (II linia) lub po wcześniejszej immunoterapii (III linia) – schemat leczenia patrz rodz. 2.10.1.²⁵

W przypadku chorych, u których stopień zaawansowania choroby uniemożliwia dalsze aktywne leczenie, leczenie aktywne nie przynosi spodziewanych rezultatów bądź też istnieją przeciwwskazania do leczenia aktywnego stosowane jest leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC), które obejmuje zastosowanie terapii lekowych i nielekowych, w tym m.in.:

- leki przeciwbólowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), opioidy (morfina, fentanyl);
- glikokortykosteroidy (GKS): kortyzol, deksametazon, prednizon;
- bisfosfoniany: kłodronian, pamidronian (leczenie przerzutów do kości);

- leki o działaniu przeciwwymiotnym: metoklopramid, ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron, aprepitant;
- radioterapia paliatywna;
- metastasektomia - zabieg operacyjny polegający na usunięciu przerzutów nowotworowych z określonego narządu;
- inne: leczenie żywieniowe (żywienie dojelitowe i pozajelitowe), terapia tlenowa, transfuzje krwi, G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. *granulocyte colony-stimulating factor*), octan megestrolu, antybiotyki, leki przeciwdepresyjne.^{89,90}

Leczenie wspomagające jest powszechną praktyką kliniczną w schyłkowym stadium choroby, gdy dalsze aktywne leczenie nie jest możliwe np. ze względu na stan zdrowia chorego lub w przypadku, gdy nie są dostępne inne opcje terapeutyczne. Najlepsze leczenie wspomagające może stanowić komparator dla aksytynibu, niemniej w przypadku badań z aktywnymi komparatorami wnioskowanie na podstawie wyników porównania aksytynibu z placebo jest ograniczone.

W oparciu o polskie i międzynarodowe wytyczne oraz rekomendacje Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM oraz praktykę kliniczną uznano, że odpowiednimi aktywnymi komparatorami dla aksytynibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego będą:

- **sorafenib** (Nexavar®, Bayer Sp. z o.o.),
- **ewerolimus** (Afinitor®, Novartis Poland Sp. z o.o.).

Pazopanib, pomimo wskazania go w wytycznych leczenia raka nerkowokomórkowego oraz rekomendację AOTM, został pominięty ze względu na brak ostatecznej decyzji administracyjnej w sprawie refundacji leku. Aktualnie terapia pazopanibem nie jest finansowana ze środków publicznych a brak finansowania pazopanibu w obecnej sytuacji jest równoznaczny z brakiem stosowania leku w praktyce klinicznej.

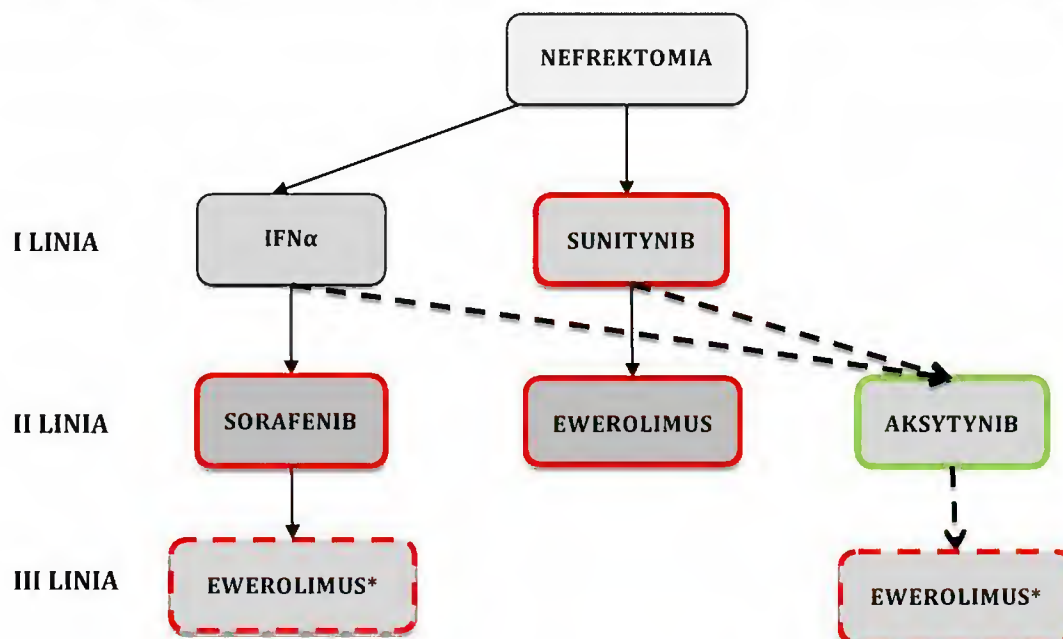
Stosowanie aksytynibu nie jest obecnie finansowane w Polsce. Wnioskowane jest umieszczenie aksytynibu jako opcji terapeutycznej w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki w ramach niezależnego programu lekowego, dedykowanego dla aksytynibu. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

W kontekście wstępnej rekomendacji NICE, zgodnie z którą axitinib nie powinien być rekomendowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki po nieskuteczności wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokinami, należy podkreślić istotne różnice w praktyce klinicznej leczenia chorych w Wielkiej Brytanii i w Polsce. W ramach praktyki klinicznej w Polsce, sorafenib oraz ewerolimus są dostępne w ramach programu lekowego i tym samym obie substancje czynne stanowią istotny komparator dla aksytynibu (a nie najlepsza terapia wspomagająca - BSC). Podnoszona przez NICE m.in. niepewność uzyskanych wyników dla porównania aksytynibu w BSC, nie stosuje

się, szczególnie pod kątem bezpośredniego komparatora w badaniu AXIS⁹¹ (tj. sorafenibu).

Poniżej przedstawiono schemat aktywnego leczenia zaawansowanego RCC oraz sugerowane miejsce aksytynibu w schemacie terapeutycznym. Kolorem czerwonym zaznaczono finansowane w ramach obowiązującego programu lekowego opcje terapeutyczne.

Rysunek 5. Schemat aktywnego leczenia zaawansowanego RCC na podstawie programu terapeutycznego „Leczenie raka nerki” oraz sugerowane miejsce aksytynibu schemacie leczenia.



*zgodnie z opinią eksperta klinicznego stosowanie ewerolimusu jako trzeciego leku w schemacie terapeutycznym jest marginalne.

4.1 Sorafenib (Nexavar®)

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sorafenibu. Wszystkie dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁹²

Tabela 14. Zestawienie danych dotyczących sorafenibu.

Nazwa międzynarodowa	sorafenib
Nazwa handlowa	Nexavar®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej (L01XE05)
Postać	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu)
Data dopuszczenia do obrotu	19 lipca 2006
Data przedłużenia pozwolenia	21 lipca 2011
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/06/342/001
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG 13342 Berlin Niemcy

4.1.2 Mechanizm działania

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy:

Sorafenib jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Inne wskazania: rak wątrobowokomórkowy.

4.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie sorafenibem powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie:

Zalecana dawka sorafenibu u dorosłych wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Dostosowanie dawkowania:

Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki, dawkowanie sorafenibu należy ograniczyć do dwóch tabletek po 200 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów:

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sorafenibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).

Niewydolność nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania. Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Sposób podawania – podanie doustne:

Zaleca się, aby tabletki przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.6 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy.

Najczęściej występujące działania niepożądane: biegunka, wysypka, łysienie, zespół dłoniowopodeszwowy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, zestawiono w poniższej tabeli, z podziałem na narządy i układy (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 15. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych w ramach licznych badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zapalenie mieszków włosowych
zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często często	limfopenia leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość
zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często rzadko	reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka) obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna
zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często często niezbyt często	hipofosfatemia anoreksja hiponatremia, odwodnienie
zaburzenia psychiczne	często	depresja
zaburzenia układu nerwowego	często niezbyt często	obwodowa neuropatia czuciowa odwracalna tylna leukoencefalopatia*
zaburzenia ucha i błędnika	często	szumy uszne

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
zaburzenia serca	często	zastoinowa niewydolność serca*, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał*
	rzadko	wydłużenie odcinka QT
zaburzenia naczyniowe	bardzo często	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*), nadciśnienie tętnicze
	niezbyt często	przełom nadciśnieniowy*
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	chrypka
	niezbyt często	wyciek z nosa, zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienieniem, ostra niewydolność oddechowa, itp.)
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, nudności, wymioty
	często	zaparcie, zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia
	niezbyt często	choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, perforacja przewodu pokarmowego*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	hiperbilirubinemia i żółtaczka, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych
	rzadko	zapalenie wątroby wywołane lekiem***
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka, łysienie, zespół dłoniowopodeszwowy**, rumień, świąd
	często	suchość skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry
	niezbyt często	wyprysk, rumień wielopostaciowy, rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry
	rzadko	zapalenie skóry wywołane wcześniejszym napromienianiem, zespół Stevensa-Johnsona, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból stawów, ból mięśniowy
	rzadko	rabdomioliza
zaburzenia nerek i układu moczowego	często	niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	zaburzenia erekcji
	niezbyt często	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i	bardzo często	zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości,

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
stany w miejscu podania	często	nowotworowy, głowy) astenia, gorączka, zespół grypopodobny
Badania diagnostyczne	bardzo często	wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy
	często	zmniejszenie masy ciała, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz
	niezbyt często	przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowe wartości INR, nieprawidłowy poziom protrombiny

* Działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Te działania są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko.

** Zespół dłoniowo-podeszwowy odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA

4.2 Ewerolimus (Afinitor®)

4.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ewerolimusu. Wszystkie dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁹³

Tabela 16. Zestawienie danych dotyczących ewerolimusu.

Nazwa międzynarodowa	ewerolimus
Nazwa handlowa	Afinitor®
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
(Kod ATC)	(L01XE10)
Postać	tabletki: 5mg, 10 mg
Skład jakościowy i ilościowy	5 mg ewerolimusu i 149 mg laktozy; 10 mg ewerolimusu i 297 mg laktozy
Data dopuszczenia do obrotu	3 sierpnia 2009
Data przedłużenia pozwolenia	3 sierpnia 2009
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/09/538/004-008
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

4.2.2 Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. *mammalian Target Of Rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

4.2.3 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy:

Ewerolimus jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Inne wskazania: nowotwory neuroendokrynne trzustki.

4.2.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie ewerolimusem powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie:

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane:

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) ewerolimusu, a następnie rozpoczęcie podawania ewerolimusu od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ewerolimusu u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) dawkę należy zmniejszyć do 5 mg na dobę. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ewerolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). W związku z tym, nie zaleca się stosowania ewerolimusu w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Ewerolimus powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Ewerolimus w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

4.2.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.6 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania ≥2% w co najmniej jednym badaniu) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 10 mg/dobę w co

najmniej jednym badaniu III fazy. Wszystkie działania niepożądane, zgłaszane w badaniu głównym, oparto na częstości występowania, zaczynając od najczęściej występującego. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 17. Działania niepożądane występujące podczas leczenia ewerolimusem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	zakażenia ^a
zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często często niezbyt często	niedokrwistość, małopłytkowość leukopenia, limfopenia, neutropenia wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	nadwrażliwość
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często często	hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, brak łaknienia cukrzyca, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperlipidemia, hipokalcemia, odwodnienie
zaburzenia psychiczne	często	bezsenna
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często niezbyt często	zaburzenia smaku, ból głowy brak smaku
zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek, obrzęk powiek
zaburzenia serca	niezbyt często	zastoinowa niewydolność serca
zaburzenia naczyniowe	bardzo często niezbyt często	nadciśnienie, krwotok ^b uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często często niezbyt często	zapalenie płuc ^c , duszność, krwawienie z nosa, kaszel zatorowość płucna, krwioplucie zespół ostrej niewydolności oddechowej
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często często	zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości suchość jamy ustnej, ból brzucha, ból jamy ustnej,

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
		utrudnienia połykania, niestrawność
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często często niezbyt często	wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci zespół ręka-stopą, rumień, złuszczenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu obrzęk naczynioruchowy
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból stawów
zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek), białkomocz
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często często niezbyt często	zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, gorączka ból w klatce piersiowej utrudnione gojenie się ran
badania diagnostyczne	bardzo często	zmniejszenie masy ciała

^a w tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji "zakażenia i zarażenia pasożytnicze" (takie jak zapalenie płuc, posocznica i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza i zapalenie wątroby typu B]);

^b w tym inne krwawienia niewymienione osobno;

^c w tym zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych;

^d w tym zapalenie jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej oraz owrzodzenie jamy ustnej i języka.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:⁹⁴

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes, PROs*; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival, PFS*) lub czas do progresji (ang. *time to progression, TTP*; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).[‡]

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial, RCT*). Zgodnie z wytycznymi FDA i AOTM wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*) określane jako czas od chwili randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby ocenionej zgodnie z systemem RECIST lub zgonu;

Drugorzędowe punkty końcowe;

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*);
- wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*);
- czas trwania odpowiedzi;

[‡]Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

- złożony punkt końcowy - czas do pogorszenia składający się z czasu do zgonu, czasu do progresji choroby i nasilenia objawów.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. Zgodnie z wytycznymi AOTM wybrano następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- progresja choroby powodująca przerwanie leczenia;
- wycofanie z badania;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

6 Dotychczasowa ocena AOTM

Nie odnaleziono specyficznych rekomendacji AOTM dotyczących stosowania aksytynibu (Inlyta®) w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC).

Zgodnie z Rekomendacją nr 50/2011 w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego, na podstawie stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania. Jako uzasadnienie podano, że zgodnie ze stanowiskiem z dnia 14 grudnia 2009 roku⁹⁵ sorafenib został uznany za lek o udowodnionej skuteczności, natomiast jego koszt był zbyt wysoki w stosunku do efektywności klinicznej. Obecnie akceptowalny poziom kosztów uzyskania korzyści zdrowotnej może być uzyskany dzięki propozycji podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów.²⁴

Zgodnie z Rekomendacją nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej), na podstawie stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM³ Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem umieszczenia przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”. Jednocześnie, do czasu utworzenia programu Prezes Agencji proponuje dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jako uzasadnienie podano m.in. fakt, że nie każdy pacjent może być leczony cytokinami, a co za tym idzie – sorafenibem w II linii leczenia – i dla tych pacjentów oraz dla osób, które nie odnoszą korzyści z leczenia TKI-VEGFR (inhibitory kinaz tyrozynowych – sunitynib) w II linii leczenia nie pozostaje do wyboru żadna inna opcja terapeutyczna niż ewerolimus. W uzasadnieniu wskazano na korzyść kliniczną ze stosowania ewerolimusu (poprawa mediany przeżycia, mediany czasu do progresji oraz jakości życia; opóźnianie czasu wystąpienia pogorszenia stanu sprawności ogólnej o 10 punktów procentowych według skali Karnofsky’ego), jak również propozycję współpłacenia za lek przez producenta (zaznaczono konieczność dalszych negocjacji).²¹

Zgodnie Rekomendacjami nr 95-98/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 października 2012 r., Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach nowego programu terapeutycznego „Leczenie raka nerki pazopanibem”. Jednocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Votrient (pazopanib) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” w I i II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami. Jako uzasadnienie podano, że w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego pazopanib ma podobną skuteczność, przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib. W odniesieniu do stosowania pazopanibu w II linii leczenia obserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu z terapią sorafenibem. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej obu terapii nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby, w obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz w przeżyciu całkowitym⁸⁸

7 Dotychczasowe finansowanie

Leczenie raka nerki jest finansowane zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.²⁵

Program terapeutyczny (lekowy) obejmuje stosowanie sunitynibu w przypadku braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego (I linia), sorafenibu w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowanego przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa (II linia) oraz ewerolimusu w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib lub sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające (II linia) lub po wcześniejszej immunoterapii (III linia).²⁵

Leczenie aksytynibem nie jest obecnie finansowane w Polsce i lek nie jest dostępny dla chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

W celu udostępnienia chorych nowoczesnej chemioterapii, będącej alternatywą dla dotychczas dostępnych leków, wnioskowane jest utworzenie nowego programu lekowego, który będzie dedykowany dla chorych kwalifikujących się do leczenia aksytynibem.

Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami⁹⁶), Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji odpowiednich poziomów odpłatności, w tym bezpłatnie w przypadku leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania aksyty nibu (Inlyta®, Pfizer) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w porównaniu z sorafenibem i ewerolimusem.

Kontekst analiz wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.


Tabela 18. Kontekst wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną
Interwencja (I)	aksyty nib (Inlyta®, Pfizer Polska Sp. z o.o. przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib (Nexavar®, Bayer) • ewerolimus (Afinitor®, Novartis)
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <p><u>pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) określane jako czas od chwili randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby ocenionej zgodnie z systemem RECIST lub zgonu <p><u>drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) • wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>) • czas trwania odpowiedzi • złożony punkt końcowy – czas do pogorszenia: • czas do zgonu • czas do progresji choroby • nasilenie objawów <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia • ciężkie zdarzenia niepożądane • progresja choroby powodująca przerwanie leczenia • wycofanie z badania • inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem <p>ocena ekonomiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) • koszt dodatkowego roku życia bez progresji choroby (PLN/PFLY) • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG) <p>ocena wpływ na system ochrony zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza wpływu na budżet • bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych • aspekty etyczne i społeczne

Spis tabel

Tabela 1. Podział raka nerkowokomórkowego.....	10
Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na raka nerkowokomórkowego w latach 1999-2009 w Polsce.....	13
Tabela 3. System klasyfikacji stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu wg TNM 2012.....	17
Tabela 4. Stopnie zaawansowania klinicznego nowotworu.....	17
Tabela 5. Zestawienie anatomicznych, histologicznych i klinicznych czynników uwzględnionych w powszechnie przyjętych modelach rokowniczych.....	19
Tabela 6. Kryteria kwalifikacji chorych do programu terapeutycznego (lekowego) leczenia raka nerki.....	28
Tabela 7. Wytyczne EAU dotyczące leczenia RCC z przerzutami (stopień zalecenia A).....	34
Tabela 8. Wytyczne ESMO dotyczące leczenia zaawansowanego RCC.....	38
Tabela 9. Wytyczne <i>Canadian Kidney Cancer Forum</i> 2011 dotyczące leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC.....	39
Tabela 10. Posumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania aksytynibu w leczeniu zaawansowanego RCC.....	40
Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....	43
Tabela 12. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących RCC przez pacjentów otrzymujących aksytynib (N=359).....	47
Tabela 13. Podsumowanie możliwości zastosowania różnych terapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.....	51
Tabela 14. Zestawienie danych dotyczących sorafenibu.....	55
Tabela 15. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych w ramach licznych badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.....	57
Tabela 16. Zestawienie danych dotyczących ewerolimusu.....	59
Tabela 17. Działania niepożądane występujące podczas leczenia ewerolimusem.....	62
Tabela 18. Kontekst wg schematu PICO.....	69

Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba zachorowań na raka nerkowokomórkowego w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2009-2015 w Polsce.....	14
Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu raka nerkowokomórkowego w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2009-2015 w Polsce.....	14
Rysunek 3. Schemat stosowania leków w ramach istniejącego programu lekowego.....	32
Rysunek 4. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia zaawansowanego RCC.	37
	54

Piśmiennictwo

- ¹ Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTM; kwiecień 2009). www.aotm.gov.pl [03.10.2012].
- ² Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Kraków, 2010.
- ³ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor®)”. http://onkologia-online.pl/upload/12/40/Stanowisko_RK_AOTM_68_2011_Afinitor.pdf [03.10.2012 r.].
- ⁴ Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demokow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sadzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Aktualizacja 22.04.2010. Zalecenia 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [03.10.2012 r.].
- ⁵ Abena KKH, Lutha TK, Janssen-Heijncnc MLG, Muldersd PF, Kiemeneya LA, van Spronsene DJ. No improvement in renal cell carcinoma survival: A population-based study in the Netherlands. *European Journal of Cancer* 2008;44:1701–1709.
- ⁶ Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeney LA. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 2011;60:615–621.
- ⁷ Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Tos APD, Kunkler I, Otter O, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R, The RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *European Journal of Cancer* 2011;47:2493–2511.
- ⁸ Skoneczna I. Epidemiologia raka nerki. W: Szczylik C, Wcisło G, red. Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia, Poznań 2010:17-22.
- ⁹ International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900> [03.10.2012]
- ¹⁰ Nepple KG, Yang L, Grubb RL, Strobe SA. Population Based Analysis of the Increasing Incidence of Kidney Cancer in the United States: Evaluation of Age Specific Trends From 1975 to 2006. *The Journal of Urology* 2012;187:32-38.
- ¹¹ Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmitges J, Tian Z, Shariat SF, Montorsi F, Patard J-J, Perrotte P, Karakiewicz PI. Age-Adjusted Incidence, Mortality, and Survival Rates of Stage-Specific Renal Cell Carcinoma in North America: A Trend Analysis. *European Urology* 2011;59:135–141.

¹² Miller DC, Ruterbusch J, Colt JS, Davis FG, Linehan WM, Chow W-H, Schwartz K. Contemporary Clinical Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: Insight From a Population Based Case-Control Study. *The Journal of Urology* 2010;184:2254-2258.

¹³ Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Renal cell cancer among African Americans: an epidemiologic review. *BMC Cancer* 2011;11:133.

¹⁴ Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, Purdue M, Rothman N, Wacholder S, Chow W-H. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology* 2011;22(6):797-804.

¹⁵ Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [stan na 03.10.2012].

¹⁶ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2008.

¹⁷ Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard J-J, Sinescu IC. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2010.

¹⁸ Wytyczne dotyczące postępowania u chorych w przypadku raka nerki, raka pęcherza moczowego i raka stercza. Projekt M45+ realizowany przez Ministerstwo Zdrowia w partnerstwie z Centrum Onkologii – Instytutem im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki współfinansowanego przez Europejski Fundusz Społeczny. http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2012_05/28d32a88d72945624bd8a9161ea90559.PDF [3.10.2012 r.].

¹⁹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer. Version 2.2012 [03.10.2012 r.].

²⁰ Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296.

²¹ Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej) http://onkologia-online.pl/upload/12/40/R_54_2011_Afinitor.pdf [03.10.2012 r.].

²² Stec R, Wcisło G, Szczylik C. Rola leczenia uzupełniającego w przebiegu raka nerki. *Współczesna Onkologia* 2008;12(7):301-307.

²³ Smoszna J. Diagnostyka kliniczna raka nerki. W: Szczylik C, Wcisło G, red. Rak nerki. *Współczesna diagnostyka i terapia*, Poznań 2010:101-104.

²⁴ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego.

[http://onkologia-](http://onkologia-online.pl/upload/12/39/Stanowisko_RK_AOTM_61_2011_sorafenib.pdf)

[online.pl/upload/12/39/Stanowisko_RK_AOTM_61_2011_sorafenib.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/39/Stanowisko_RK_AOTM_61_2011_sorafenib.pdf) [03.10.2012 r.].

²⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=030967> [21.11.2012 r.].

²⁶ NICE technology appraisals; <http://www.nice.org.uk> [03.10.2012 r.].

²⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA169: Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Marzec 2009.

²⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA215: Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Luty 2011.

²⁹ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE Technology Appraisal Guidance TA178: Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Sierpień 2009.

³⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA219: Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Kwiecień 2011.

³¹ NICE. Guidance in development. Renal cell carcinoma (advanced) - axitinib [ID518] <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616> [08.12.2011]

³² NICE consults on preliminary recommendations for a new kidney cancer drug. www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEConsultsNewKidneyCancerDrug.jsp [dostęp 08.12.2012 r.]

³³ Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21(Sup.5):137–139.

³⁴ Canadian Kidney Cancer Forum 2011. Management of Kidney Cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011. *CUAJ* 2012;6(1):16-22.

³⁵ International Network of Agencies for Health Technology Assessment; <http://www.inahta.org/> [04.10.2012 r.].

- ³⁶ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. <https://www.iqwig.de/index.2.en.html> [04.10.2012 r.].
- ³⁷ German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information. <http://www.dimdi.de/static/de/index.html> [04.10.2012 r.].
- ³⁸ The German Health Care System and the Federal Joint Committee. <http://www.g-ba.de/> [04.10.2012 r.].
- ³⁹ Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. <http://hta.lbg.ac.at/en/index.php> [04.10.2012 r.].
- ⁴⁰ Gesundheit Österreich GmbH. <http://www.fgoe.org/health-promotion/infos> [04.10.2012 r.].
- ⁴¹ Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ahrq.gov/> [04.10.2012 r.]
- ⁴² VA Technology Assessment Program. <http://www.va.gov/vatap> [04.10.2012 r.].
- ⁴³ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1026 [04.10.2012 r.].
- ⁴⁴ National Horizon Scanning Centre <http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/> [04.10.2012 r.].
- ⁴⁵ NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment. <http://www.hta.ac.uk/> [04.10.2012 r.].
- ⁴⁶ Quality Improvement Scotland. <http://www.healthcareimprovementscotland.org/home.aspx> [04.10.2012 r.].
- ⁴⁷ Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [04.10.2012 r.].
- ⁴⁸ Health Information and Quality Authority. <http://www.hiqa.ie/> [04.10.2012 r.].
- ⁴⁹ Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [04.10.2012 r.].
- ⁵⁰ Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. <http://cedit.aphp.fr/> [04.10.2012 r.].
- ⁵¹ Swedish Council on Health Technology Assessment. <http://www.sbu.se/sv/> [04.10.2012 r.].
- ⁵² Belgian Federal Health Care Knowledge Centre. http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5211 [04.10.2012 r.].
- ⁵³ Finnish Office for Health Technology Assessment. <http://finohta.stakes.fi/FI/index.htm> [04.10.2012 r.].

⁵⁴ State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania. <http://www.vaspvt.gov.lt/en> [04.10.2012 r.].

⁵⁵ Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. <http://www.bag.admin.ch/aktuell/> [04.10.2012 r.].

⁵⁶ Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. <http://www.kunnskapsenteret.no/Home> [04.10.2012 r.].

⁵⁷ College voor Zorgverzekeringen. <http://www.cvz.nl/> [04.10.2012 r.].

⁵⁸ Gezondheidsraad. <http://www.gezondheidsraad.nl/> [04.10.2012 r.].

⁵⁹ The Medical and Health Research Council of The Netherlands. <http://www.zonmw.nl/en/> [04.10.2012 r.].

⁶⁰ HTA & Health Services Research. <http://www.mtv.rm.dk> [04.10.2012 r.].

⁶¹ Danish Centre for Health Technology Assessment. <http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx> [04.10.2012 r.].

⁶² Danish Institute for Health Services Research. <http://dsi.dk/> [04.10.2012 r.].

⁶³ Basque Office for Health Technology Assessment. <http://www.osanet.euskadi.net/osteba/es> [04.10.2012 r.].

⁶⁴ Galician Agency for Health Technology Assessment. http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538 [04.10.2012 r.].

⁶⁵ Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. <http://www.madrid.org/lainentralgo> [04.10.2012 r.].

⁶⁶ Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality. <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html> [04.10.2012 r.].

⁶⁷ Andalusian Agency for Health Technology Assessment. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/> [04.10.2012 r.].

⁶⁸ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. http://www.isciii.es/htdocs/en/investigacion/Agencia_quees.jsp [04.10.2012 r.].

⁶⁹ The Agency for Regional Healthcare. <http://www.agenas.it/> [04.10.2012 r.].

⁷⁰ HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital. <http://www.policlinicogemelli.it/area/?s=206> [04.10.2012 r.].

⁷¹ Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. <http://www.aetmis.gouv.qc.ca> [04.10.2012 r.].

⁷² Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca> [04.10.2012 r.].

- ⁷³ Medical Advisory Secretariat.
http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_about.html
[04.10.2012 r.].
- ⁷⁴ Institute of Health Economics. <http://www.ihe.ca> [04.10.2012 r.].
- ⁷⁵ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.
<http://www.cenetec.salud.gob.mx> [04.10.2012 r.].
- ⁷⁶ Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy. <http://www.iecs.org.ar>
[04.10.2012 r.].
- ⁷⁷ Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile.
<http://www.redsalud.gov.cl> [04.10.2012 r.].
- ⁷⁸ Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical.
<http://www.surgeons.org/asernip-s> [04.10.2012 r.].
- ⁷⁹ Adelaide Health Technology Assessment. <http://www.adelaide.edu.au/ahta>
[04.10.2012 r.].
- ⁸⁰ Medical Services Advisory Committee. <http://www.msac.gov.au> [04.10.2012 r.].
- ⁸¹ Health Services Assessment Collaboration. <http://www.healthsac.net> [04.10.2012 r.].
- ⁸² Center for Drug Evaluation. <http://www.cde.org.tw> [04.10.2012 r.].
- ⁸³ Health Intervention and Technology Assessment Program. <http://www.hitap.net>
[04.10.2012 r.].
- ⁸⁴ Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia.
<http://www.myhealthcare.gov.my/en/index.asp> [04.10.2012 r.].
- ⁸⁵ Israel Center for Technology Assessment in Health Care. <http://www.health.gov.il/>
[04.10.2012 r.]
- ⁸⁶ Inlyta®.Charakterystyka Produktu Leczniczego. European Medicines Agency.
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-
_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf) [21.11.2012 r.]
- ⁸⁷ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=019625> [dostęp 21.11.2012 r.]

-
- ⁸⁸ AOTM. Biuletyn Informacji Publicznej. Rekomendacje 95-98/2012 do zlecenia 072/2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/91-zlc-072-2012/456-072-2012-rek> [26.11.2012 r.]
- ⁸⁹ Podolak-Dawidziak M, Cisarż M, Dwilewicz-Trojaczek J, Kawecki A, Kiejna A, Kiełbiński M, Krzakowski M, Kuliczkowski K, Łacko A, Rymaszewska J, Urbaniak-Kujda D. Leczenie wspomagające. Aktualizacja 22.04.2010. Zalecenia 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [24.02.2012 r.].
- ⁹⁰ Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE Jr, Cross JT Jr, Owens DK; for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141-6. http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/current/ [stan na 27.10.2012 r.].
- ⁹¹ Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
- ⁹² Nexavar: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf [04.10.2012 r.].
- ⁹³ Afinitor: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf [04.10.2012 r.].
- ⁹⁴ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- ⁹⁵ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R48-rak-nerki-Nexavar/stanowisko_RK_AOTM_27_10_26_2009_sorafenib_Nexavar.pdf [04.10.2012 r.].
- ⁹⁶ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).
-