

## **ANALIZA KLINICZNA**

# **NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U DOROSŁYCH PACJENTÓW PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII**

Wersja 1.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 maja 2016 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac nad projektem, opracowanie wniosków i dyskusji.

[REDACTED]

analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, problem zdrowotny, analiza wytycznych, analiza kosztów, analiza skuteczności i bezpieczeństwa, poszerzona analiza bezpieczeństwa, obliczenia, formułowanie tekstu analizy, wnioski końcowe

[REDACTED]

przeszukanie systematyczne, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, problem zdrowotny, analiza rekomendacji finansowych, charakterystyka interwencji, charakterystyka badań, analiza opracowań wtórnych

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.**

al. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>17</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	17
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	17
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>18</b>
2.1. Definicja .....	18
2.2. Klasyfikacja .....	18
2.3. Epidemiologia.....	19
2.4. Etiologia .....	24
2.5. Patogeneza .....	25
2.6. Rozpoznanie .....	26
2.6.1. Diagnostyka .....	26
2.6.2. Ocena stopnia zaawansowania .....	27
2.7. Przebieg choroby .....	28
2.8. Rokowanie .....	30
2.9. Leczenie.....	31
2.9.1. Leczenie chirurgiczne .....	32
2.9.2. Chemioterapia.....	33
2.9.3. Terapia systemowa z leczeniem celowanym .....	33
2.9.4. Immunoonkologia.....	34
2.9.5. Algorytm postępowania terapeutycznego .....	36
2.9.6. Ocena efektów terapii .....	37
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>42</b>
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....	42
3.1.1. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych .....	43
3.1.2. Zalecenia polskie .....	46
3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – status refundacyjny .....	47
3.3. Rekomendacje finansowe .....	50
3.4. Analiza kosztów .....	52
3.4.1. Dawkowanie.....	52
3.4.2. Ceny leków .....	52

3.4.3.	Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych .....	53
3.5.	Charakterystyka interwencji i technologii opcjonalnych .....	54
3.5.1.	Niwolumab (OPDIVO®) .....	54
3.5.2.	Ewerolimus (Afinitor®) .....	56
3.5.3.	Aksyтынib (Inlyta®) .....	58
3.6.	Definiowanie problemu decyzyjnego .....	59
3.6.1.	Populacja docelowa .....	59
3.6.2.	Interwencja .....	60
3.6.3.	Komparatory .....	60
3.6.4.	Punkty końcowe .....	60
3.7.	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	61
<b>4.</b>	<b>METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>64</b>
4.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia .....	64
4.1.1.	Kryteria włączenia badań do analizy .....	64
4.1.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy .....	65
4.2.	Wyszukiwanie badań klinicznych .....	65
4.2.1.	Strategia wyszukiwania .....	66
4.2.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	66
4.2.3.	Selekcja badań klinicznych .....	67
4.2.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji .....	67
4.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	68
4.4.	Analiza statystyczna wyników .....	68
4.5.	Ocena siły dowodów naukowych .....	69
<b>5.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>70</b>
5.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej .....	70
5.2.	Charakterystyka badania .....	71
<b>6.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>74</b>
6.1.	Analiza skuteczności klinicznej dla porównania NVB względem EVE .....	74
6.1.1.	Przeżycie całkowite .....	74
6.1.2.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	75
6.1.3.	Najlepsza odpowiedź na leczenie .....	76
6.1.4.	Jakość życia .....	77
6.1.5.	Kontynuacja i przerwanie terapii .....	78
6.2.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania NVB względem EVE .....	79
6.2.1.	AE uznane za związane z leczeniem .....	79
6.2.2.	AE bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem .....	81

<b>7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>85</b>
7.1. Komunikaty bezpieczeństwa .....	85
7.1.1. Niwolumab (Opdivo).....	85
7.1.2. Ewerolimus (Afinitor).....	86
7.2. Ostrzeżenia opisane w charakterystykach produktów leczniczych .....	88
<b>8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>92</b>
<b>9. WNIOSKI .....</b>	<b>95</b>
<b>10. OGRANICZENIA.....</b>	<b>97</b>
<b>11. DYSKUSJA .....</b>	<b>98</b>
<b>12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....</b>	<b>103</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>104</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>111</b>
<b>15. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>113</b>
<b>16. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>114</b>
<b>17. ANEKS.....</b>	<b>115</b>
17.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	115
17.2. Skale stosowane w badaniach klinicznych .....	117
17.2.1. Skala złośliwości Fuhrmana.....	117
17.2.2. Skala Karnofsky'ego (KPS).....	118
17.2.3. Skala ECOG .....	119
17.2.4. Skala MSKCC .....	119
17.2.5. Kryteria RECIST 1.1.....	120
17.2.6. Kryteria irRC .....	122
17.2.7. Kryteria Bośniaka .....	123
17.2.8. Skala FKSI-DRS .....	124
17.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	125
17.4. Badania w toku.....	128
17.5. Badania wykluczone .....	129
17.6. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej.....	130
17.6.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych.....	130
17.6.2. Formularze do ekstrakcji danych.....	131

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

### ■ Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnego badania klinicznego (CheckMate 025), odnalezionego w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i in.). Niniejsza analiza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej poszukiwano randomizowanych badań klinicznych (RCT) umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej niwolumabu (NVB, preparat Opdivo) z opcją alternatywną, tj. ewerolimusem (EVE). Wybór ewerolimusu jako komparatora spełnia zalecenia zawarte w wytycznych AOTMiT (technologia najczęściej stosowana, o najwyższym poziomie skuteczności oraz najtańsza) oraz jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia (porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną).

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1 867 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i rejestry badań klinicznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało 1 badanie RCT otwartej próby porównujące **NVB vs EVE** (CheckMate 025) w leczeniu zaawansowanego RCC u chorych po niepowodzeniu terapii antyangiogennej. Populację docelową w badaniu stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub metastatycznym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST. Do badania włączeni zostali zarówno pacjenci z grupy o korzystnym, pośrednim, jak i niekorzystnym rokowaniu. W badaniu brali udział pacjenci po wcześniejszej nefrektomii jak i bez. Zdecydowana większość pacjentów (72%) otrzymała niwolumab w drugiej linii leczenia. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi niwolumabu nad ewerolimusem w odniesieniu do przeżycia całkowitego stanowiącego pierwszorzędowny punkt końcowy. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 3 punkty w 5-punktowej skali Jadad.

### ■ Wyniki analizy skuteczności

NVB w porównaniu z EVE w istotny statystycznie sposób **wydłużył przeżycie całkowite**, stanowiące pierwszorzędowny punkt końcowy analizy, prowadząc do 27-procentowej redukcji ryzyka zgonu (mediana: 25,0 vs 19,6 mies.; **HR = 0,73 [0,57; 0,93]; p = 0,002**). Znamienną przewagę NVB w porównaniu z EVE

wykazano także w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** (ORR; **RB = 4,69 [3,02; 7,28]**), w tym również odpowiedzi częściowej (PR; **RB = 4,96 [3,13; 7,87]**). Jakość życia mierzona wg kwestionariusza FKSI-DRS w grupie NVB ulegała stałej poprawie w trakcie badania i w każdym punkcie czasowym była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ramieniem EVE.

Nie odnotowano istotnych statystycznych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana: 4,6 mies. vs 4,4 mies.; HR = 0,88 [0,75; 1,03]), zaś odsetek pacjentów, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby był wyższy w grupie NVB. Przy interpretacji tych wyników należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immunoonkologicznych, w przypadku których można obserwować wydłużony czas do uzyskania odpowiedzi, a także mogących indukować wzmoczoną odpowiedź immunologiczną objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza, wynikającą z nacisku komórek immunologicznych, a nie rzeczywistej progresji nowotworu. Za potwierdzeniem tej tezy przemawiają wyniki wskazujące na znamienne statystycznie wydłużenie PFS w grupie NVB względem EVE w populacji osób, które po 6-mies. okresie obserwacji nie doświadczyły progresji choroby lub zgonu (**HR = 0,64 [0,47; 0,88]**).

### ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

NVB charakteryzował się korzystniejszym od EVE profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (TRAE) (79% vs 88%; **RR = 0,89 [0,84; 0,95]**), w tym zdarzeń o nasileniu stopnia 3-4. (19% vs 37%; **RR = 0,51 [0,40; 0,65]**) oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii (8% vs 13%; **RR = 0,58 [0,38; 0,89]**). Ponadto, szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż NVB charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako TRAE, w tym:

- anemii (8% vs 24%; **RR = 0,33 [0,23; 0,49]**),
- biegunki (12% vs 21%; **RR = 0,58 [0,42; 0,80]**),
- duszności (7% vs 13%; **RR = 0,58 [0,37; 0,88]**),
- hiperglikemii (2% vs 12%; **RR = 0,19 [0,09; 0,39]**),
- hipertriglicerydemii (1% vs 16%; **RR = 0,08 [0,03; 0,19]**),
- kaszlu (9% vs 19%; **RR = 0,46 [0,32; 0,66]**),
- krwawienia z nosa (1% vs 10%; **RR = 0,07 [0,02; 0,23]**),
- obrzęku obwodowego (4% vs 14%; **RR = 0,30 [0,18; 0,50]**),
- obniżenia apetytu (12% vs 21%; **RR = 0,57 [0,41; 0,79]**),
- wysypki (10% vs 20%; **RR = 0,51 [0,36; 0,72]**),
- zaburzeń smaku (3% vs 13%; **RR = 0,21 [0,11; 0,40]**),
- zapalenia jamy ustnej (2% vs 29%; **RR = 0,07 [0,03; 0,14]**),
- zapalenia płuc (4% vs 15%; **RR = 0,27 [0,16; 0,46]**) oraz
- zapalenia śluzówki (3% vs 19%; **RR = 0,14 [0,08; 0,27]**).

Ponadto, pacjenci otrzymujący NVB w porównaniu z osobami leczonymi EVE rzadziej raportowali niektóre TRAE o nasileniu stopnia 3. lub 4., w tym:

- anemii (2% vs 8%; **RR = 0,22 [0,10; 0,50]**),
- hiperglikemii (1% vs 4%; **RR = 0,33 [0,12; 0,89]**),
- hipertriglicerydemii (0% vs 5%; **RR = 0,02 [0,001; 0,39]**),
- zapalenia jamy ustnej (0% vs 4%; **RR = 0,03 [0,00; 0,46]**) oraz

- zapalenia śluzówki (0% vs 3%; **RR = 0,04 [0,002; 0,66]**).

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem, w tym również zdarzeń w stopniach 3–4. oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii było porównywalne pomiędzy badanymi grupami. Ciężkie działania niepożądane bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem wystąpiły u 47% pacjentów w grupie NVB, z czego najczęściej raportowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, wysięku opłucnowego, zapalenia płuc, biegunki i hiperkalcemii. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała natomiast, iż NVB w porównaniu z EVE charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń bez względu na związek z przyjmowaną terapią, w tym:

- biegunki (25% vs 32%; **RR = 0,79 [0,63; 0,98]**),
- wysypki (28% vs 36%; **RR = 0,78 [0,64; 0,96]**),
- zmniejszenia apetytu (23% vs 30%; **RR = 0,76 [0,61; 0,97]**),

Z kolei NVB względem EVE w istotny statystycznie sposób zwiększał ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych oraz bólu stawów. Ryzyko działań niepożądanych stopnia 3-4. bez względu na związek z przyjmowaną terapią było porównywalne między grupami.

## ■ Wnioski końcowe

Niwolumab u chorych z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej pozwala na znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia względem opcji najpowszechniej stosowanej w przedmiotowym wskazaniu w Polsce – ewerolimusu. Tym samym niwolumab stanowi jedyną dopuszczoną do obrotu i dostępną w Polsce opcję terapeutyczną, która posiada udowodnioną w sposób bezpośredni skuteczność w odniesieniu do przeżycia ogółem. Ponadto, NVB zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz poprawia jakość życia związaną z nasileniem objawów choroby.

NVB w porównaniu z EVE posiada również korzystniejszy profil bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią.



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACEI</b>	Inhibitory Konwertazy Angiotensyny ( <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i> )
<b>ACTH</b>	Kortykotropina ( <i>Adrenocorticotropic hormone</i> )
<b>AE(s)</b>	Działanie/a niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>AIDS</b>	Zespół nabytego niedoboru odporności ( <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome lub Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Transaminase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AST</b>	Aminotransferaza Asparaginianowa ( <i>Aspartate Transaminase</i> )
<b>AXB</b>	Aksytynib
<b>BEW</b>	Bewacyzumab
<b>BHD</b>	Zespół Brit-Hogg-Dube
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie ( <i>Bis in die</i> )
<b>BP</b>	Ciśnienie krwi ( <i>Blood Pressure</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie podtrzymujące ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CDB</b>	Cedyranib
<b>cdRCC</b>	Rak nerkowokomórkowy z przewodu Belliniego ( <i>collecting duct Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego

<b>chRCC</b>	Chromofobowy Rak nerkowokomórkowy ( <i>Chromophobe Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CKCF</b>	<i>Kanadyjskie Forum ds. Raka Nerki</i> ( <i>Canadian Kidney Cancer Forum</i> )
<b>CRD</b>	Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania, Brytyjskiej Służby Zdrowia ( <i>Center For Review and Dissemination</i> )
<b>CrCl</b>	Klirens Kreatyniny ( <i>Creatinine Clearance</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete Response</i> )
<b>CT</b>	Tomografia komputerowa ( <i>Computed Tomography</i> )
<b>DWB</b>	Dowitynib
<b>EAU</b>	<i>Europejskie Stowarzyszenie ds. Urologii</i> ( <i>European Association of Urology</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Skala sprawności wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej</i> ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicine Agency</i> )
<b>EORTC</b>	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji ds. Badań I Leczenia Raka ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>EOT</b>	Zakończenie leczenia ( <i>End of treatment</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Stowarzyszenie ds. Onkologii Medycznej ( <i>European Society of Medical Oncology</i> )
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>EVE</b>	Everolimus
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FKSI-DRS</b>	Kwestionariusz jakości życia stosowany u chorych z rakiem nerki ( <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms</i> )

<b>GFR</b>	Współczynnik Przesączania Kłębuszkowego ( <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>GHS</b>	Skala Glasgow ( <i>Glasgow Coma Scale</i> )
<b>GLUT</b>	Transporter Glukozy 1 ( <i>Glucose transporter 1</i> )
<b>H2H</b>	Badania z bezpośrednim porównaniem ( <i>Head-to head</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorite de Sante</i> )
<b>HBV</b>	Wirus Zapalenia Wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCV</b>	Wirus Zapalenia Wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HGF</b>	Czynnik wzrostu Hepatocytów ( <i>Hepatocytes Growth Factor</i> )
<b>HIF</b>	Czynnik Indukowany Hipoksją ( <i>Hipoxia-Inducible Factor</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki Wirus Niedoboru Odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HLRCC</b>	Zespół dziedzicznej lejomatozy i raka nerkowokomórkowego ( <i>Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer</i> )
<b>HPF</b>	Mikroskopia pod dużym powiększeniem ( <i>High Power Field</i> )
<b>HR</b>	Ryzyko względne ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>huMab</b>	Przeciwciało monoklonalne humanizowane ( <i>Humanized Monoclonal Antibody</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IKAR</b>	Interaktywne Kompendium Analiz Refundacyjnych
<b>IL-2</b>	Interleukina-2
<b>IMB</b>	Ipilimumab
<b>INAHTA</b>	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
<b>INT</b>	Interwencja

<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny System Odpowiedzi Głosowych ( <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>JK</b>	Jasnokomórkowy
<b>KPS</b>	Skala Karnofskiego ( <i>Karnofsky Performance Scale</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
<b>LDL</b>	Lipoproteina o małej gęstości ( <i>Low Density Lipoprotein</i> )
<b>LLN</b>	Dolna granica normy ( <i>Lower Limit of Normal</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory</i> )
<b>mcRCC</b>	Torbielowaty, wielokomorowy rak nerkowokomórkowy ( <i>Multilocular Cystic Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MSKCC</b>	Klasyfikacja Centrum Leczenia Nowotworów Memorial Sloan-Kettering ( <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification</i> )
<b>mTOR</b>	Ssaczy Cel Rapamycyny ( <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>n/d</b>	Nie dotyczy, nie ma zastosowania
<b>NCCN</b>	Narodowa sieć onkologiczna ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NDRP</b>	Płaskonabłonkowy Niedrobnokomórkowy Rak Płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	System Ochrony Zdrowia w Szkocji ( <i>National Health Service In Scotland</i> )

<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NJK</b>	Niejasnokomórkowy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik/różnica nieistotna statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>NVB</b>	Niwolumab
<b>OL</b>	Badanie niezaślepienie ( <i>Open label</i> )
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Objective Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Całkowite przeżycie ( <i>Overall survival</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy Układ Nerwowy
<b>PAZ</b>	Pazopanib
<b>PBAC</b>	Australijska Agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PDGF</b>	Płytkopochodny Czynn timer Wzrostu ( <i>Platelet Derived Growth Factor</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PD-1</b>	Białko programowanej śmierci komórkowej-1 ( <i>Programmed Cell Death Protein -1</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )

<b>PJP</b>	Zakażenia pneumocytozowe płuc ( <i>Pneumocytis Jiroveci Pneumonia</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLB</b>	Pembrolizumab
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>pRCC</b>	Brodawkowaty Rak nerkowokomórkowy ( <i>Papillary Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>PRES</b>	Zespół tylnej encefalopatii ( <i>Posterior Encephalopathy Syndrome</i> )
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PZB</b>	Pidilizumab
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCB</b>	Ramycyrumab
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy ( <i>Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> )
<b>RFB</b>	Regorafenib
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie działania niepożądane ( <i>Serious Adverse Events</i> )

<b>SD</b>	Stabilizacja choroby (Stable disease)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (Standard Deviation)
<b>SEOM</b>	<i>Hiszpańskie Stowarzyszenie ds. Onkologii Medycznej</i> (Spanish Society of Medical Oncology)
<b>SFB</b>	Sorafenib
<b>SUN</b>	Sunitynib
<b>T1DM</b>	Cukrzyca typu 1 (Type 1 Diabetes Mellitus)
<b>TEM</b>	Temsyrolimus
<b>TKI</b>	Inhibitor Kinazy Tyrozynowej (Tyrosine Kinase Inhibitor)
<b>TNM</b>	<i>Klasyfikacja guz-węzły-przerzuty</i> (tumour-nodes-metastases)
<b>TRAE</b>	Działania niepożądane związane z leczeniem (Treatment Related Adverse Events)
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy (Thyroid Stimulating Hormone)
<b>TWB</b>	Tiwozanib
<b>ULN</b>	Powyżej normy (Upper Limit of Normal)
<b>QD</b>	Raz dziennie (Quaque die)
<b>uRCC</b>	Niesklasyfikowany Rak nerkowokomórkowy (unclassified Renal Cell Carcinoma)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu nabłonka (Vascular Endothelial Growth Factor)
<b>VEGFR</b>	Receptor Czynnika Wzrostu Nabłonka (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
<b>WBC</b>	Białe ciała krwi (White blood cells)

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)



# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogenego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

## 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

**Tabela 1.**  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogenego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.
Interwencja	Niwolumab (Opdivo®)
Komparatory	Ewerolimus (Afinitor®)
Punkty końcowe	<p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS) – pierwszorzędowy punkt końcowy</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>• Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>• Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa)</li> <li>• Progresja choroby (PD)</li> <li>• Stabilna choroba (SD)</li> <li>• Jakość życia (FKSI-DRS)</li> </ul> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane ogółem,</li> <li>• Działania niepożądane związane z leczeniem</li> <li>• Działania niepożądane w 3 lub 4. stopniu nasilenia</li> <li>• Działania niepożądane prowadzące do zakończenia badania</li> <li>• Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia</li> </ul>

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang.: *renal cell carcinoma*) to przeważnie złośliwy nowotwór nerki, cechujący się agresywnym przebiegiem. Nowotwór ten w większości przypadków wywodzi się z komórek nabłonkowych wyściełających kanaliki nerkowe bliższe, rzadko z innych struktur nerki. Szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, tworząc przerzuty w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, mózgu i kościach.

Rak nerkowokomórkowy przyjmuje w klasyfikacji ICD-10 oznaczenie C-64. [1, 2]

### 2.2. Klasyfikacja

Według aktualnej klasyfikacji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wyróżnia się kilka wariantów histologicznych RCC, określanych na podstawie badania mikroskopowego wycinka tkanki nowotworowej oraz badań genetycznych. Do najczęściej występujących typów RCC należą rak jasnokomórkowy, brodawkowaty i chromofobowy. [3] Spośród wymienionych typów rak jasnokomórkowy (ccRCC) cechuje się najwyższym stopniem zaawansowania, w tym obecnością odległych przerzutów oraz najwyższym stopniem złośliwości histologicznej w momencie wykrycia. Stanowi 75-80% wszystkich nowotworów nerki.

Rak brodawkowaty (pRCC), stanowiący 10-15% wszystkich diagnozowanych przypadków RCC, charakteryzuje się mniej agresywnym przebiegiem w porównaniu z ccRCC. W obrazie histologicznym posiada charakterystyczne struktury brodawkowate lub brodawkowato-cewkowe.

Rak chromofobowy (chRCC) odpowiada za około 5% wszystkich nowotworów nerki i na ogół cechuje się mniej agresywnym przebiegiem w porównaniu z ccRCC, a także pRCC. W obrazie mikroskopowym chRCC obserwuje się duże, jasne komórki z licznymi strukturami wewnątrzkomórkowymi i wyraźnie zaznaczonymi błonami komórkowymi.

Do rzadziej spotykanych nowotworów nerkowokomórkowych (<1% przypadków) zalicza się: raka rdzeniastego nerki, raka związanego z translokacją Xp11, raka śluzotwórczego cewkowego i wrzecionowatokomórkowego, raka towarzyszącego nerwiakowi zarodkowemu oraz raka nerki niesklasyfikowanego (uRCC). Charakterystykę poszczególnych typów histologicznych przedstawiono poniżej (Tabela 2). [2–5]

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja histopatologiczna RCC**

Typ	Częstość	Przerzuty	Charakterystyka		
			Komórki	Obraz makroskopowy	Cechy szczególne
<b>Rak jasno-komórkowy ccRCC</b>	Najczęstszy  75-80% wszystkich nowotworów nerki	✓ ✓ ✓	Komórki o obfitej, jasnej cytoplazmie w obrazie mikroskopowym.	Zwykle pojedyncza, dobrze odgraniczona zmiana. Oprócz litych pól występują też struktury pęcherzykowate, zrazikowe lub torbielowate. Na przekroju różnobarwny, pstry, żółtisto żółtawy z ogniskami zwapnienia, martwicy i wylewów krwi.	Nowotwór o nietypowym przebiegu klinicznym: tworzy odległe przerzuty przy braku miejscowych objawów lub daje przerzuty wiele lat po radykalnej resekcji guza pierwotnego.
<b>Rak brodawkowaty pRCC</b>	10-15% nowotworów nerki	✓ ✓	Dwa podtypy histologiczne: • smukłe brodawki pokryte jedną warstwą komórek o skąpej cytoplazmie (częściej występuje wielogniskowo) • większe komórki o obfitej kwasochłonnej cytoplazmie; jądra komórkowe o wyższym stopniu złośliwości	Charakterystyczne struktury brodawkowate lub brodawkowato-cewkowe w obrazie histologicznym. Zmiany torbielowate, krwotoczne i martwicze w obrazie makroskopowym.	Częściej występuje wielogniskowo i obustronnie niż inne typy RCC.
<b>Rak chromofobowy chRCC</b>	5% nowotworów nerki	✓	Zbudowany z dużych komórek z wyraźnie zaznaczonymi błonami komórkowymi, wypełnionych jasną obfitą cytoplazmą.	Lity (niekiedy o gruczołowym utkaniu), dobrze odgraniczony guz. Barwa jasnobrazowa na przekroju.	Rokowanie lepsze niż w innych podtypach histologicznych RCC.
<b>Rak z przewodów Belliniego cdRCC</b>	<1% nowotworów nerki	✓ ✓	Komórki o cechach atypii	Zlokalizowany w środkowym obszarze nerki, złożony z nieregularnych struktur cewkowych i brodawkowatych. Na przekroju lity, biało-szary z nieregularnym obrzeżem.	Wywodzi się z komórek głównych przewodu zbiorczego Belliniego.
<b>Torbielowaty, wielokomorowy rak nerki mcRCC</b>	Rzadko występuje	✗	Torbiele wysłane jednowarstwowym nabłonkiem, komórki fenotypowo odpowiadają ccRCC	Torbielowaty, wielokomorowy charakter, wyraźnie odgraniczony torebką łączno-tkankową od mięszu nerki.	Guz o rozległych polach utkania litego

✗ - brak obecności przerzutów; ✓ - częstość występowanie przerzutów (rzadko, często, bardzo często)

## 2.3. Epidemiologia

### Świat

Nowotwory nerek zajmują trzecią, co do częstości występowania, pozycję wśród nowotworów układu moczowo-płciowego, co stanowi około 2–3% nowotworów złośliwych u osób dorosłych. [5] Z kolei RCC jest najczęściej występującym nowotworem nerek, odpowiedzialnym za 90% wszystkich zmian

nowotworowych w obrębie tego narządu. [6, 7] Nowotwór ten występuje niemal dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet i przeważnie diagnozuje się go w 6. i 7. dekadzie życia, a 80% przypadków RCC rozpoznawanych jest między 40. a 69. r.ż. [1] Każdego roku rozpoznaje się blisko 270 000 nowych przypadków RCC, jednocześnie około 116 000 pacjentów umiera z powodu tej choroby. [7]

Według danych zebranych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) w ramach projektu GLOBOCAN, w 2012 roku, odnotowano około 338 tys. nowych przypadków raka nerki (63% mężczyzn) i ponad 143 tys. zgonów z powodu raka nerki. Przeciętny współczynnik zapadalności na RCC kształtował się na poziomie 4,4/100 tys./rok i był dwukrotnie wyższy u mężczyzn niż u kobiet (6/100 tys./rok vs 3/100 tys./rok). Kraje bardziej rozwinięte charakteryzują się niemal czterokrotnie większym współczynnikiem zachorowań i dwukrotnie większym współczynnikiem zgonów, aniżeli kraje mniej rozwinięte. Najwyższe wskaźniki zachorowalności na RCC odnotowano w Europie i Ameryce Północnej oraz Południowej, a najniższe w Afryce, Azji Południowo-Wschodniej i w rejonie wschodniej części Morza Śródziemnego (tzw. *East Mediterranean*). Z kolei spośród wszystkich krajów świata Czechy i Litwa cechują się najwyższymi na świecie wartościami współczynników dla zachorowań i zgonów. [8]

**Tabela 3.**  
**Epidemiologia raka nerki na świecie (Globocan 2012) [8]**

Rejon	Zachorowalność		Śmiertelność	
	Liczba przypadków	Współczynnik standaryzowany <sup>a</sup>	Liczba przypadków	Współczynnik standaryzowany <sup>a</sup>
<b>Ogólnie</b>				
Świat	337 860	4,4	143 406	1,8
Unia Europejska (EU-28)	85 215	8,9	35 134	2,9
Kraje bardziej rozwinięte <sup>b</sup>	199 991	9,2	74 948	2,8
Kraje mniej rozwinięte <sup>c</sup>	137 869	2,6	68 458	1,3
<b>Według regionów WHO</b>				
Afryka	6725	1,0	5649	0,8
Ameryki	85 005	7,3	27 949	2,2
Wschodnia część Morza Śródziemnego	8952	1,9	6628	1,5
Europa	121 629	8,3	52 816	3,1
Azja Południowo-Wschodnia	17 050	1,1	11 399	0,7
Zachodni Pacyfik	98 473	4,1	38 951	1,5
Bliski Wschód i Północna Afryka	11 002	3,0	7192	2,0
<b>Kraje o największych współczynnikach<sup>d</sup></b>				
Czechy	3313	16,7	1095	4,8
Litwa	773	13,2	309	4,9

a) W przeliczeniu na 100 000 osób.

b) Kraje uwzględnione w tej kategorii to: kraje na terenie Europy, kraje na terenie Ameryki Północnej, Australia, Nowa Zelandia, Japonia.

c) Kraje uwzględnione w tej kategorii to: kraje Afryki, Azji (wyłączając Japonię), Ameryki Łacińskiej, Karaiby oraz kraje w obrębie Melanezji, Mikronezji, Polinezji.

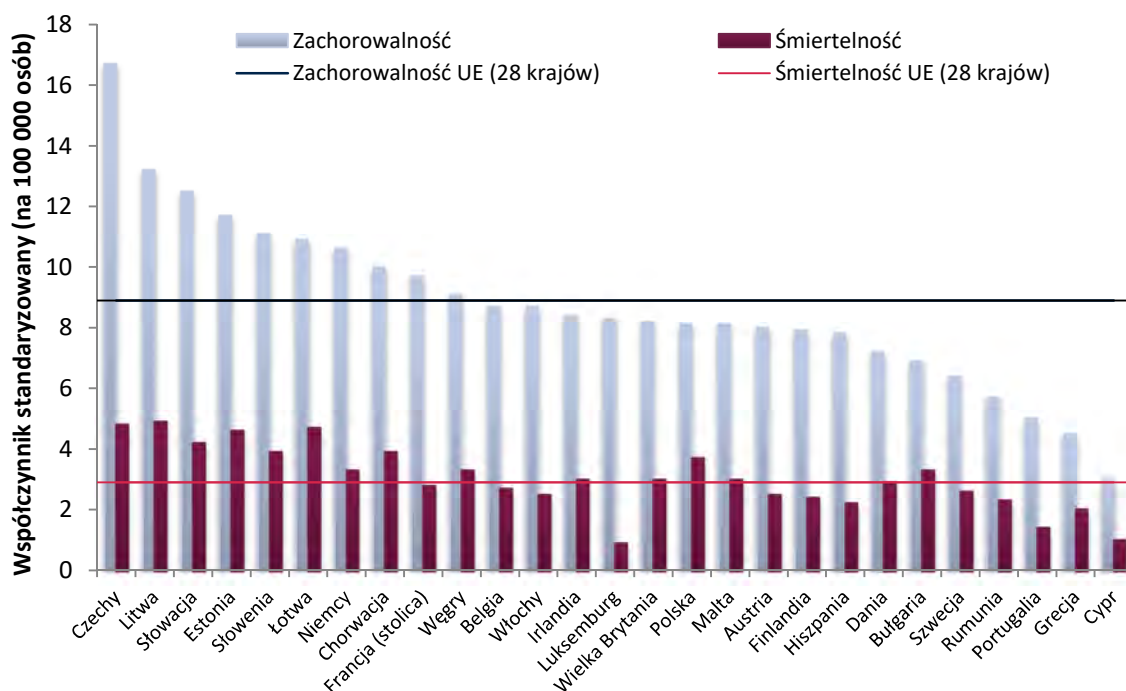
d) kraje o współczynniku  $\geq 13/100\ 000$ .

## Europa

W 2008 roku RCC był 10. najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Europie. Odnotowano wówczas 88 400 nowych przypadków zachorowań. W 27 krajach Unii Europejskiej w 2008 roku standaryzowany współczynnik zapadalności na RCC wynosił 15,8/100 tys./rok dla mężczyzn i 7,1/100 tys./rok dla kobiet. Surowy współczynnik chorobowości osiągnął natomiast poziom 67,18/100 tys. mieszkańców. Całkowita liczba chorych wynosiła 334 179. Najwyższą zapadalność na RCC odnotowano w Czechach, Litwie, Estonii, Łotwie i Islandii, natomiast najniższą w Rumuni, Cyprze i Portugalii. [7]

W 2012 roku według danych IARC (dane dla 28 krajów członkowskich UE) odnotowano ponad 115 tys. nowych przypadków zachorowań na RCC i był on 7. najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym w Europie. Współczynniki zachorowalności na RCC wynosiły odpowiednio 12,4/100 tys./rok u mężczyzn i 5,8/100 tys./rok u kobiet (8,9/100 tys./rok ogółem). Podobnie jak w roku 2008, Czechy, Litwa, Estonia i Łotwa wyróżniały się najwyższymi wartościami współczynników standaryzowanych dla zachorowań i zgonów względem średniej UE (Wykres 1). [8]

**Wykres 1.**  
Wskaźniki zachorowań i umieralności na raka nerki w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (IARC)



Analiza trendów śmiertelności w Europie wskazuje na trend spadkowy. W latach 1990-1994 współczynnik zgonów z powodu RCC wynosił 4,8/100 000, zaś w latach 2000-2004 uległ redukcji do

4,1/100 000. Malejącą liczbą zgonów może mieć związek z wcześniejszą diagnozą dokonywaną podczas rutynowych badań obrazowych. [1]

## Polska

Na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) prowadzonego przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na raka nerki w Polsce stanowi około 3% zapadalności na wszystkie nowotwory. W 2010 roku odnotowano 4644 nowych zachorowań, z czego 2736 przypadków stwierdzono u mężczyzn (3,9% wszystkich zachorowań), a 1908 u kobiet (2,7% wszystkich zachorowań). Surowy współczynnik zachorowań wyniósł 14,7/100 tys./rok i 9,6/100 tys./rok, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet.

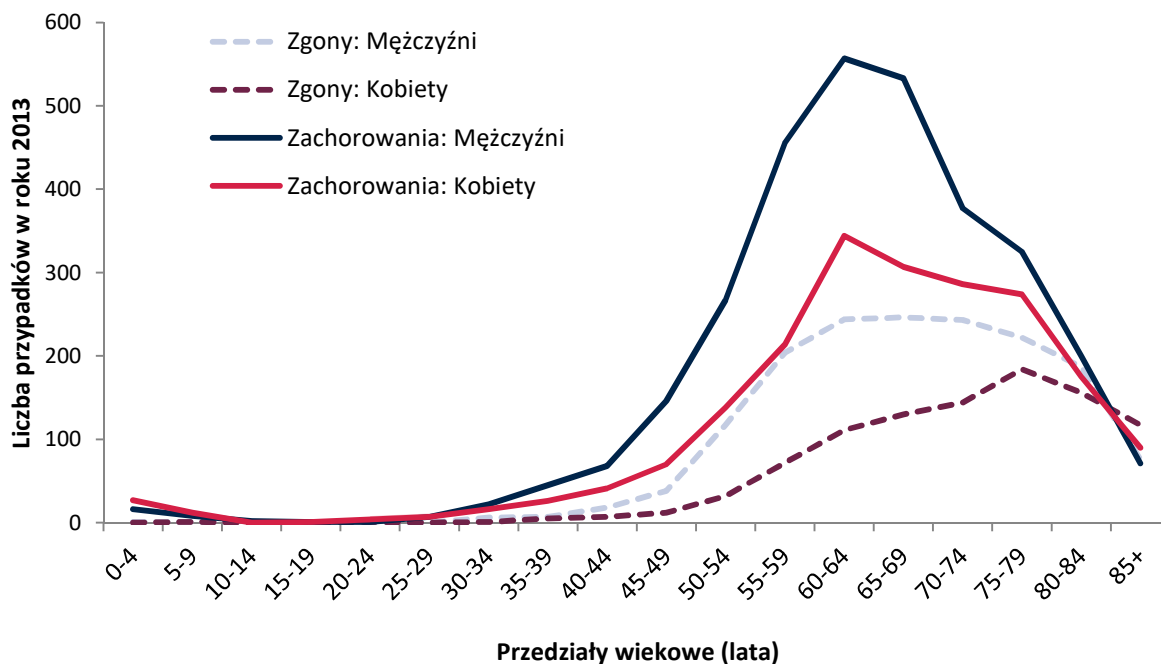
W 2013 roku odnotowano 5143 nowe przypadki zachorowań na nowotwory złośliwe nerki i 2584 zgony z nimi związane. Współczynniki standaryzowane dla zachorowań i zgonów wskazują na różnice między płciami. Mężczyźni wykazują znacznie większy współczynnik zachorowalności i śmiertelności względem kobiet. Zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn najczęściej raka nerki rozpoznaje się w grupie wiekowej powyżej 55. roku życia (80%). Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem, osiągając najwyższe wartości w szóstej dekadzie życia, przy czym u mężczyzn jest około 2 razy wyższe niż u kobiet (Tabela 4 i Wykres 2). [9]

**Tabela 4.**  
Standaryzowane współczynniki dla zachorowań i zgonów na złośliwego raka nerki (C64) w Polsce w roku 2013 (Krajowy Rejestr Nowotworów) [9]

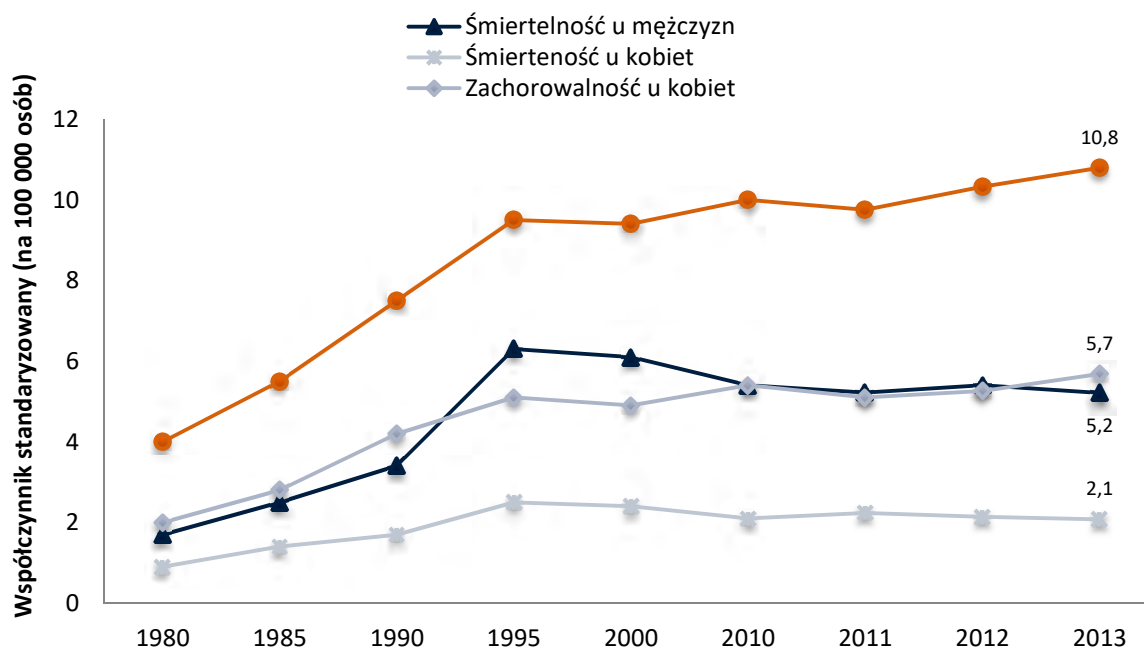
Płeć	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik zapadalności (względem populacji światowej) [100 tys./rok]
<b>Zachorowania w 2013 roku</b>		
<b>Kobiety</b>	2032	5,7
<b>Mężczyźni</b>	3111	10,8
<b>Ogółem</b>	5143	7,9
<b>Zgony w 2013 roku</b>		
<b>Kobiety</b>	973	2,1
<b>Mężczyźni</b>	1611	5,2
<b>Ogółem</b>	2584	3,4

Analiza trendów epidemiologicznych wskazuje na stabilizację współczynnika zachorowalności i śmiertelności po 1995 roku. Wzrost zapadalności do połowy lat 90. najpewniej spowodowany był zwiększeniem czułości i częstości wykonywania badań diagnostycznych. Obecnie współczynnik zapadalności dostosowany do wieku utrzymuje się na poziomie około 11/100 tys./rok u mężczyzn i 6/100 tys./rok u kobiet, a śmiertelności - na poziomie około 5/100 000 i 2/100 000 odpowiednio (Wykres 3). [9]

**Wykres 2.**  
Standaryzowany współczynnik zachorowalności oraz zgonów na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem raka miedniczki nerkowej wg KRN w zależności od wieku [9]



**Wykres 3.**  
Standaryzowany współczynnik zachorowalności oraz zgonów na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem raka miedniczki nerkowej wg KRN w latach 1980-2013 [9]



Obecnie dane literaturowe nie pozwalają na dokładne oszacowanie epidemiologii odnoszącej się do populacji docelowej (tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia

antyangiogenne, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii). Dane pozwalające na określenie populacji zbliżonej do docelowej pochodzą z raportów NFZ przedstawiających liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki”. Liczba pacjentów leczonych w ramach wymienionego programu w 2015 roku wynosiła 2333 pacjentów, co odpowiada rozpowszechnieniu na poziomie około 6,1/100 000 mieszkańców. Należy jednak zaznaczyć iż podana wartość jest prawdopodobnie przeszacowana. Nie można bowiem wykluczyć, iż pojedynczy pacjent w ramach programu może być leczony w kilku różnych komórkach organizacyjnych, co związane byłoby z kilkukrotnym jego raportowaniem. Dodatkowo, raportowane liczebności są podane łącznie dla wszystkich stosowanych leków w ramach programu, tj. sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i ewerolimusu, a więc odnoszą się zarówno do pierwszej, jak i do drugiej linii terapii. [10]

Zgodnie z oszacowaniami wykonanymi w ramach analizy wpływu na budżet płatnika w 2015 wielkość populacji docelowej w Polsce wynosiła 450 osób, co odpowiada rozpowszechnieniu na poziomie 1,2/100 000 osób. [10]

## 2.4. Etiologia

Czynniki etiologiczne odpowiedzialne za powstawanie RCC są bardzo trudne do zidentyfikowania, ze względu na charakter zmian chorobowych, które różnią się między sobą nie tylko histologicznie i molekularnie, ale także kliniczną manifestacją. [1] Ostatnie doniesienia naukowe potwierdziły istotny wpływ niektórych czynników środowiskowych, nabytych, demograficznych oraz fenotypowych na rozwój RCC.

Czynniki środowiskowe lub nabyte, które mogą się przyczynić do zachorowania obejmują:

- **ekspozycję na dym tytoniowy** – ryzyko rozwoju RCC, u osób kiedykolwiek palących było wyższe o 54% (RR = 1,54 [1,42; 1,68]) u mężczyzn i o 22% u kobiet (RR = 1,22 [1,09; 1,36]). Ponadto, stwierdzono również, iż wzrost ryzyka RCC jest ściśle zależny od ilości wypalanych papierosów, [1, 11]
- **zawodową ekspozycję na czynniki chemiczne**, takie jak kadm, koks, stal czy benzyna/ropa, która zwiększa ryzyko wystąpienia RCC w zakresie 60-70%, [1]
- **otyłość** oraz **nadużywanie alkoholu** – na podstawie wyników badań obserwacyjnych szacuje się, iż wraz ze wzrostem masy ciała o każde 5 kg/m<sup>2</sup> ryzyko RCC rośnie o 24% u mężczyzn i 34% u kobiet, [1]
- **przewlekłe dializy** oraz **przewlekłe przyjmowanie diuretyków i preparatów fenacetyny** - uznaje się, iż zwiększają ryzyko wystąpienia RCC. [5]

Czynniki demograficzne i fenotypowe (fizyczne), mogące przyczynić się do zachorowania obejmują:

- **pleć męską** – u osób płci męskiej obserwuje się dwukrotnie wyższą zapadalność na RCC (Rozdz. 2.3),



- **starszy wiek** – szacuje się, że aż 80% przypadków RCC rozpoznawanych jest między 40. a 69. rokiem życia, a w związku z prognozowanym wzrostem długości życia szczyt zachorowalności w najbliższych latach może przesunąć się do 7–8. dekadzie życia, [1]
- **pochozenie etniczne** – RCC najczęściej diagnozuje się u mieszkańców Europy i Ameryki Północnej, natomiast niska chorobowość na RCC występuje wśród mieszkańców Azji oraz ludności pochodzenia azjatyckiego zamieszkującej Amerykę. [1]

Mimo iż większość przypadków RCC ma charakter spontaniczny, istnieją również doniesienia świadczące, iż pewną rolę w rozwoju RCC odgrywają czynniki genetyczne bądź epigenetyczne. Zidentyfikowano dotychczas 18 zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w obrębie których może rozwinąć się RCC, m.in.: zespół von Hippel-Lindau, dziedziczny brodawkowaty RCC, zespół HLRCC (ang. *hereditary leiomyomatosis and RCC*), zespół Birt-Hogg-Dube, stwardnienie guzowate, translokacja chromosomu-3. [1]

## 2.5. Patogeneza

Transformacja nowotworowa jest procesem złożonym; istnieje wiele przesłanek przemawiających za teorią, iż nowotwór spowodowany jest występowaniem licznych mutacji genetycznych w komórkach. Pojawienie się pierwszej mutacji inicjuje proces transformacji nowotworowej, a nagromadzenie się mutacji prowadzi do ciągłego wzrostu guza oraz nabywania przez niego zdolności do naciekania sąsiednich tkanek (etap promocji). Guzy, które poprzez indukcję angiogenezy wykształciły system naczyń krwionośnych, podlegają dalszemu rozwojowi oraz selekcji komórek o bardziej agresywnym fenotypie, które na skutek ciągłych mutacji nabywają zdolności do migracji i tworzenia przerzutów w odległych tkankach i narządach. [12]

Mechanizm powstawania RCC nie jest w pełni poznany. W 60–80% przypadków spontanicznego RCC wykryto mutację w genie supresorowym VHL, prowadzącą do silnej stymulacji transkrypcji czynników wzrostu (VEGF, PDGF, GLUT-1) przez czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją (HIF1a). Nadmierna stymulacja czynników wzrostu prowadzi do rozrostu guza. [1]

Szlak aktywacji protoonkogenu MET (ang. *mesenchymal-epithelial transition*) kodujący błonowy receptor kinazy tyrozynowej uczestniczy w powstawaniu wrodzonego raka brodawkowego nerki. Mutacja w obrębie genu MET prowadzi do nadmiernej aktywacji receptora, którego ligandem jest czynnik wzrostu hepatocytów (HGF). W efekcie komórka nowotworowa rozrasta się oraz aktywuje procesy angiogenezy. Około 75% przypadków spontanicznego pRCC cechuje trisomia chromosomu 7 – kodującego protoonkogen MET. [1]

Do powstawania RCC w przebiegu wrodzonej mięśniakowości gładkokomórkowej przyczynia się mutacja genu supresorowego FH – hydratazy fumaranu, która prowadzi do nadmiernej akumulacji fumaranu w komórce, a w rezultacie hipoksji i regulacji proliferacji zależnej od HIF. Z kolei syndrom Birt-Hogg-Dube spowodowany jest utratą funkcji genu FLCN kodującego folikulinę. Mutacja folikuliny

uniemożliwia interakcję zmutowanego białka z białkiem mTOR1, co aktywuje szlaki odpowiedzialne za proliferację komórek, biosyntezę białek i zwiększony metabolizm komórkowy. [1]

U osób z rodzinnym dziedziczeniem RCC często spotyka się translokację chromosomu 3 w obrębie, którego zlokalizowane są geny supresorowy: FHIT, LSAMP, NORE1 czy FBXW7. Pacjenci z mutacjami genu TSC, białka hamującego mTOR wykazują zwiększone ryzyko rozwoju RCC. Dodatkowo u osób z RCC często wykrywa się mutację genów RAS, BRAFm p53, pRB, CDKN2A, PTEN czy ERBB2 a także aberracje chromosomów 5q, 7, 1p, 4, 9, 13 q, 14q. [1]

## 2.6. Rozpoznanie

### 2.6.1. Diagnostyka

Przyjmuje się, że >50% przypadków RCC diagnozowanych jest przypadkowo, bezinwazyjnymi metodami obrazowania w ramach rutynowych badań lub w wyniku występowania u pacjentów licznych niespecyficznym objawów. [13]

Podstawowa diagnostyka RCC opiera się na badaniu podmiotowym i fizykalnym. Celem wywiadu chorobowego jest uzyskanie informacji o zmianach zachodzących w organizmie oraz identyfikacja potencjalnych czynników ryzyka. W badaniu fizykalnym objawy wskazujące na RCC to: wyczuwalna masa w brzuchu, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych oraz niezmnijające się żylaki powrózka nasiennego (u mężczyzn), jak i obustronne obrzęki kończyn dolnych, które sugerują zajęcie żył. [13]

Badania laboratoryjne przydane w diagnostyce RCC to: poziom kreatyniny w osoczu, GFR, morfologia, stopień sedymentacji erytrocytów, ALT, AST, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowana wartość wapnia w surowicy, koagulacja jak i badanie ogólne moczu. [13] W zależności od wyników badań laboratoryjnych przeprowadza się ocenę czynności życiowej nerek (scyntygrafia dynamiczna). Ocena powinna być przeprowadzona u osób z podwyższonym poziomem kreatyniny lub znacznie obniżonym GFR i zalecana jest także wtedy, gdy pacjent ma tylko jedną nerkę lub obecne są liczne guzy. [13]

Podstawą rozpoznania guzów nerkowych są techniki obrazowania, przy czym metodą preferowaną jest tomografia komputerowa (CT). [13] CT jamy brzusznej z miednicą, z użyciem kontrastu, umożliwia klasyfikację zmian torbielowatych nerki z potencjalnym stopniem złośliwości. W klasyfikacji stosuje się kryteria opracowane przez Bosniaka:

- Kategoria I: łagodne torbiele nerki
- Kategoria II: torbiele z drobnymi przegrodami lub zwapnieniami
- Kategoria III: niejednoznaczny obraz radiologiczny np. nieregularne pogrubienie ścian
- Kategoria IV: obraz przemawiający za złośliwością np. nierówna grubość ścian, ściana ulegająca wzmocnieniu kontrastowemu, guzki w ścianie, lite elementy w obrębie zmian torbielowatych [13]

Metodą uzupełniającą do CT jest rezonans magnetyczny, zalecany, gdy wynik CT jest niewystarczający do postawienia jednoznacznej diagnozy lub gdy występuje nadwrażliwość na środek kontrastujący. [13]

Badanie ultrasonograficzne ze względu na ogólną dostępność zwiększa prawdopodobieństwo przypadkowego wykrycia guzów nerki. Jest to metoda pomocna w ocenie stopnia zaawansowania guza, występowania przegród w zmianach torbielowych, a także umożliwia śródoperacyjne monitorowanie resekcji nerki. [13]

W razie trudności z postawieniem diagnozy można wykonać cienkoigłową biopsję aspiracyjną. [13] Rozpoznanie histopatologiczne ustalane jest zwykle na podstawie preparatu pobranego po nefrektomii lub w trakcie biopsji przeszkronej. [5]

## 2.6.2. Ocena stopnia zaawansowania

Stosowany obecnie system oceny stopnia zaawansowania klinicznego RCC opiera się na klasyfikacji TNM (ang. *Tumour-Nodes-Metastases*) opracowanej i zaimplementowanej przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* w 2010 roku (Tabela 5). [13] Stopień zaawansowania nowotworu ustalany jest na podstawie badań obrazowych, histopatologicznych oraz diagnostycznych. Znajomość stopnia zaawansowania choroby ma podstawowe znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu i ściśle wiąże się z rokowaniem. [13]

Klasyfikacja uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – wielkość guza pierwotnego; wyrażona w czterostopniowej skali określającej stopień rozrostu guza nerki i jego stosunek do otaczających tkanek (im wyższy stopień, tym bardziej zaawansowany nowotwór),
- cecha N – liczba węzłów chłonnych z przerzutami, skala trzystopniowa (0–2) określa stopień rozprzestrzeniania się do regionalnych węzłów chłonnych (zlokalizowane w okolicy wnęki nerki i aorty lub żyły głównej dolnej),
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów; skala dwustopniowa (0–1) określająca obecność przerzutów do narządów lub odległych węzłów chłonnych (Tabela 5). [14]

**Tabela 5.**  
**Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania RCC**

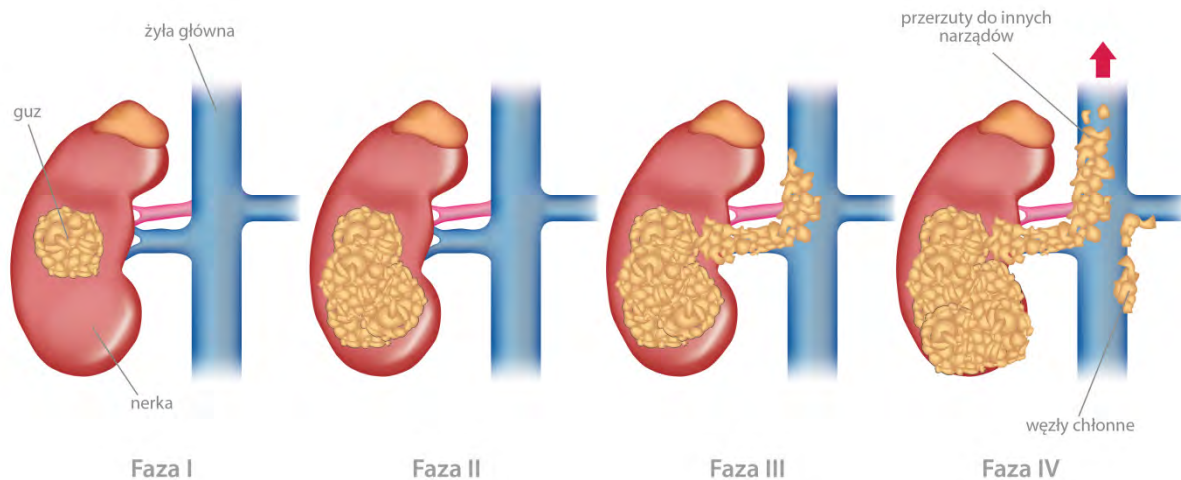
Stopień	Charakterystyka
<b>TX</b>	Niemożliwa ocena guza pierwotnego
<b>T0</b>	Nie stwierdzono pierwotnego guza
<b>T1</b>	Guz o największym wymiarze ≤7 cm, wyłącznie w obrębie nerki
<b>T1a</b>	Guz o największym wymiarze ≤4 cm, wyłącznie w obrębie nerki
<b>T1b</b>	Guz o największym wymiarze >4 cm i ≤7 cm, wyłącznie w obrębie nerki
<b>T2</b>	Guz o największym wymiarze >7cm, wyłącznie w obrębie nerki

<b>T2a</b>	Guz o największym wymiarze >7 cm i ≤10 cm, wyłącznie w obrębie nerki		
<b>T2b</b>	Guz o największym wymiarze >10 cm, wyłącznie w obrębie nerki		
<b>T3</b>	Guz nacieka na duże naczynia żyłne lub tkanki okołonerkowe, nie nacieka na nadnercza i nie przekracza powięzi nerkowej		
<b>T3a</b>	Guz zajmuje światło żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych, lub obecne nacieki na tkankę tłuszczową okołonerkową i /lub zatoki nerki. Nie przekracza powięzi nerkowej		
<b>T3b</b>	Makroskopowo potwierdzone zajęcie światła żyły głównej dolnej (poniżej przepony)		
<b>T3c</b>	Makroskopowo potwierdzone zajęcie światła żyły głównej dolnej (powyżej przepony) lub nacieka na jej ścianę		
<b>T4</b>	Nacieka poza powięź nerkową oraz nacieka na nadnercza		
<b>NX</b>	Niemożliwa ocena regionalnych węzłów chłonnych		
<b>N0</b>	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych		
<b>N1</b>	Przerzuty w pojedynczym węźle chłonnym		
<b>N2</b>	Przerzuty w >1 węźle chłonnym		
<b>M0</b>	Brak odległych przerzutów		
<b>M1</b>	Obecne odległe przerzuty		
<b>Stopień zaawansowania</b>			
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
		T3 N0 M0	T4, każde N, M0
T1 N0 M0	T2 N0 M0	T1-3 N1 M0	każde T, N2, M0
			każde T, każde N, M1

## 2.7. Przebieg choroby

Choroba rozwija się etapowo. W I stopniu zaawansowania guz osiąga wielkość poniżej 7 cm w najdłuższym wymiarze i jego występowanie ograniczone jest wyłącznie do nerki. W przypadku II stopnia zaawansowania guz występuje również wyłącznie w nerce, jednak jego wielkość przekracza 7 cm w najdłuższym wymiarze. W dalszym przebiegu choroby guz, rozrastając się, nacieka główne żyły oraz gruczoł nadnercza, powięź nerkową oraz co najmniej jeden z okolicznych węzłów chłonnych (III stopień zaawansowania). Ostatecznie guz rozrasta się poza powięź nerkową, zajmując więcej niż jeden węzeł chłonny i tworząc przerzuty do innych narządów (etap IV) (Rysunek 1). [15]

**Rysunek 1.**  
**Przebieg raka nerkowokomórkowego (RCC)**



## Objawy ogólne

Rak nerkowokomórkowy w początkowym okresie rozwija się bezobjawowo. [16] Klasyczna triada objawów: krwimocz, ból oraz namacalny guz występuje u około 10% pacjentów. [16] Pojedynczo, każdy z typowych objawów obserwowany jest u 50-60% pacjentów (krwimocz), 40% pacjentów (ból) i 30-40% pacjentów (namacalny guz). [16] Pozostałe objawy są wysoce niespecyficzne, tj. gorączka, nocne poty, utrata wagi czy ogólne złe samopoczucie. [16] U około 2% mężczyzn w przebiegu RCC występują żylaki powrózka nasiennego. [16]

U około 30% chorych występują tzw. objawy paranowotworowe, będące wynikiem wydzielania przez guz substancji biologicznie czynnych, tj. reniny, erytropoetyny, glukagonu, insuliny, parathormonu, gonadotropiny, hormonu ACTH podobnego, aldosteronu lub cytokiny. Mogą one powodować m.in. podwyższenie ciśnienia krwi, hiperkalcemię, amyloidozę i szereg innych zaburzeń. [5]

## Przerzuty i towarzyszące im objawy

Przerzutami nowotworowymi nazywamy wtórne guzy, które powstają z komórek pierwotnego ogniska. W bezpośredniej okolicy guza pierwotnego zlokalizowane są przerzuty miejscowe, zaś w węzłach chłonnych najbliższej pierwotnego umiejscowienia guza występują przerzuty regionalne. Przerzuty do oddalonych narządów nazywamy przerzutami odległymi. [17] Przerzuty powstają na skutek przedostania się komórek guza pierwotnego do naczyń krwionośnych lub limfatycznych, skąd dostają się do innych narządów lub węzłów chłonnych, a ich obecność świadczy o zaawansowaniu choroby i znacząco pogarsza rokowania pacjenta. [17]

Rak jasnokomórkowy nerki szerzy się drogą naczyń limfatycznych, naczyń krwionośnych lub poprzez bezpośrednie naciekanie sąsiadujących tkanek. [5] Miejscem, w którym najczęściej pojawiają się

przerzuty są płuca, gdzie rozpoznaje się 75% przypadków przerzutów RCC. [5] Objawy kliniczne charakterystyczne dla pojawiających się przerzutów zależne są od miejsca ich występowania. Kaszel i duszność towarzyszą przerzutom do płuc, silne dolegliwości bólowe charakterystyczne są dla przerzutów ściany klatki piersiowej, opłucnej lub splotów nerwowych. Przerzuty do wątroby nie dają żadnych objawów, lecz przy naciąganiu lub uciskaniu torebki wątroby może wystąpić rozpierający ból. Rwący ból towarzyszy przerzutom do kości, podobne objawy charakteryzują przerzuty do kręgosłupa czy tkanek okołokręgosłupowych - często pierwszym objawem są patologiczne złamania kości. Uporczywy ból głowy towarzyszy przerzutom do OUN. [5]

## 2.8. Rokowanie

Rak nerkowokomórkowy charakteryzuje się trudnym do przewidzenia przebiegiem klinicznym. Może przebiegać agresywnie z bardzo szybką i dynamiczną progresją lub wykazywać stabilny, długi letni wzrost. Na rokowanie u pacjentów z RCC ma wpływ szereg czynników anatomicznych, histologicznych, klinicznych i molekularnych, przy czym te ostatnie nie mają na razie znaczenia praktycznego (Tabela 6). [18, 19]

**Tabela 6.**  
**Czynniki prognostyczne RCC**

Anatomiczne	Histologiczne	Kliniczne	Molekularne
Stopień zaawansowania (TNM), rozmiar, zajęcie żył i tkanki tłuszczowej	Stopień złośliwości wg Fuhrmana, Podtyp, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu, naciekanie kanalików zbiorczych	Stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość	Anhydroza węglanowa IX, VEGH, HIF

W momencie pojawienia się przerzutów odległych (zaawansowany RCC) czynniki anatomiczne guza pierwotnego tracą na znaczeniu prognostycznym na rzecz anatomicznej charakterystyki przerzutów. Szacuje się, iż u około 30% pacjentów w momencie diagnozy występują przerzuty RCC. Z gorszym rokowaniem związane są przerzuty do płuc z wieloma naciekami oraz zajęciem okolicznych węzłów chłonnych, a także przerzuty do kości z zajęciem rdzenia kręgowego czy obecność wielu nacieków w mózgu. Pod względem histologicznym najgorzej rokuje RCC z różnicowaniem mięsakowatym. [18]

Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym w zaawansowanym RCC jest skala Karnofskiego powszechnie używana do oceny jakości życia i sprawności fizycznej osób chorych na nowotwory. Skala ta przyjmuje wartości od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny a 0 śmierć (szczegółowe dane dotyczące skali przedstawiono w Aneksie, Rozdział 17.2.2 ). Badania dowodzą, iż pacjenci z niskim wynikiem w skali Karnofskiego ( $\leq 80\%$ ) przed rozpoczęciem leczenia cechują się krótszym przeżyciem. [17]

Do pozostałych czynników prognostycznych należą m.in. wcześniejsza nefrektomia, czas jaki upłynął od nefrektomii do rozpoczęcia terapii oraz czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia. Do

niekorzystnych czynników prognostycznych zalicza się także niski poziom hemoglobiny, podwyższony poziom wapnia w surowicy, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej i markerów stanu zapalnego. [18]

Największą czułość w ocenie rokowania pacjenta ma zastosowanie modelu łączącego kilka różnych czynników prognostycznych. Modelem najczęściej używanym do oceny chorych z zaawansowanym RCC jest skala MSKCC zwana skalą Motzera, w której uwzględniono następujące czynniki ryzyka:

- Stan sprawności wg. Karnofskiego <80%
- Poziom LDL>1,5xULN
- Niedokrwistość (poziom Hdb<LLN)
- Poziom skorygowanego Ca > 10 mg / dl
- Czas od pierwotnego rozpoznania < 12 miesięcy

Związek między liczbą czynników ryzyka a kategorią rokowniczą przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7). [5, 18, 19]

**Tabela 7.**  
Czynniki rokownicze według skali MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)	Prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku (%)
Korzystna	0	18	8	30	83
Pośrednia	1–2	62	5	14	58
Niekorzystna	3–5	20	2,5	5	20

Wyniki badania EURO CARE-5 wskazują, iż odsetek osób z 5-letnim przeżyciem w latach 2000–2007 wśród chorych na raka nerki wyniósł w Polsce średnio 55,1%, natomiast wartość ta dla krajów europejskich była tylko nieznacznie wyższa (60,5%). [20] W Stanach Zjednoczonych odsetek przeżyć 5-letnich w latach 2001–2002 u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w zależności od stadium zaawansowania choroby, wyniósł: 81% (I stadium), 74% (II stadium), 53% (III stadium), 8% (IV stadium). [21]

## 2.9. Leczenie

Wybór metody leczenia RCC jest determinowany przez stopień zaawansowania choroby. W przypadku wczesnego stadium RCC leczenie chirurgiczne okazuje się zwykle wystarczające. Dla przypadków bardziej zaawansowanych należy opracować zindywidualizowane leczenie uzupełniające, które obejmuje takie interwencje, jak: radioterapia, chemioterapia, immunoterapia i terapie celowane. [19] Poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne dostępne w leczeniu pacjentów z RCC.

### 2.9.1. Leczenie chirurgiczne

Standardową metodą leczenia pacjentów z RCC jest leczenie chirurgiczne. Metody dostępne w ramach leczenia chirurgicznego obejmują:

- **nefrektomię radykalną** – metoda polegająca na usunięciu całego narządu z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi; wykonywana u pacjentów z guzem umiejscowionym centralnie oraz w przypadku dużych guzów o znacznym stopniu zaawansowania; może być przeprowadzona laparoskopowo lub jako otwarta operacja.
- **nefrektomię częściową** (nerkooszczędzającą) – metoda polegająca na usunięciu guza i pozostawieniu niezmięnionej części nerki; przeprowadzana wyłącznie u wybranych pacjentów, u których stwierdzono niewielki guz (<4 cm) zlokalizowany w obrębie dolnego lub górnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, lub gdy istnieją wskazania do zachowania nerki (jedna nerka, guzy obu nerek, istotne upośledzenie czynności drugiej nerki).
- **embolizację tętnicy nerkowej** – metoda polegająca na zamierzonym zamknięciu światła tętnicy nerkowej, stosowana jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny; wykonywana w celu zahamowania krwimoczu, ograniczenia krążenia obocznego oraz zmniejszenia masy guza. [12, 19]
- **adrenalektomię** – metoda polegająca na usunięciu nadnerczy; niezalecana w przypadku stwierdzenia metodami obrazowania prawidłowego nadnercza, śródoperacyjnie stwierdzonego braku guzków i cech naciekania nadnercza.
- **limfadenktomię** – metoda polegająca na usunięciu węzłów chłonnych; wykonywana w przypadku stwierdzenia zmienionych węzłów chłonnych, stosowana w celu określenia zaawansowania choroby. [12, 19]

Pacjenci niekwalifikujący się do radykalnej resekcji leczeni są metodami paliatywnymi. [13, 19] Alternatywę w tej grupie pacjentów mogą stanowić także techniki małoinwazyjne-np. przezskórna ablacja z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja laserowa lub z użyciem ultradźwięków. [19]

Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie wyłącznie w przypadku usunięcia całego guza. U większości osób z uogólnionym nowotworem zabieg ma znaczenie jedynie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego. Zgodnie z doniesieniami naukowymi nefrektomia u pacjentów leczonych systemowo z zaawansowanym RCC zniemnie wydłuża przeżycie całkowite, wobec czego zaleca się, aby u osób kwalifikujących się do operacji wykonać nefrektomię jako przygotowanie do leczenia systemowego. [19]



## 2.9.2. Chemioterapia

RCC jest nowotworem, który nie poddaje się klasycznej chemioterapii, wyjątkiem jest rak z kanalików zbiorczych lub RCC z różnicowaniem mięsakowym, w którym skojarzenie dokсорubicyny i gemcytabiny może przynieść wymierne korzyści. [12, 13, 19]

## 2.9.3. Terapia systemowa z leczeniem celowanym

Pierwszą terapią będącą podstawą leczenia systemowego była immunoterapia interferonem, która stosowana jest w dalszym ciągu u korzystnie rokujących pacjentów (wg skali MSKCC), którzy poddani zostali nefrektomii, a przerzuty odległe zdiagnozowano u nich wyłącznie w płucach. [19] Obecnie, ze względu na niską skuteczność oraz możliwość zastosowania w wąskiej grupie pacjentów, immunoterapia jest zastępowana bądź uzupełniana nowszymi metodami farmakologicznymi. Wprowadzenie terapii celowanej, obejmującej leki ukierunkowane molekularnie, wpłynęło na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, a co za tym idzie poprawiło rokowanie w zaawansowanej postaci RCC. [12] Obecnie w terapii celowanej dostępne są następujące grupy leków:

- **Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI)**, głównie receptora dla VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*; czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) i PDGF (ang. *Platelet-Derived Growth Factor*; płytkopochodny czynnik wzrostu) – **sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, kabozatynib** – charakteryzują się relatywnie niską specyficznością, czyli wykazują zdolność do hamowania szerokiego zakresu receptorów kinaz tyrozynowych. Dzięki hamowaniu receptorów czynnika VEGF leki te posiadają właściwości antyangiogenne, przez co hamują neowaskularyzację w obrębie guza. Poszczególne TKI różnią się profilem farmakologicznym w odniesieniu do spektrum receptorów podlegających interakcji oraz stopnia powinowactwa do tych receptorów.
- **Inhibitory kinazy serynowo-treoninowej, mTOR** (ang. *Mammalian Target of Rapamycin*; ssaczy cel rapamycyny) – **temsyrolimus i ewerolimus** – poprzez zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburzają translację i syntezę białek oraz zmniejszają stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza.
- **Przeciwciała monoklonalne przeciw VEGF** – **bewacyzumab** – poprzez wiązanie z VEGF hamuje wzrost guza poprzez cofanie nowo powstałego unaczynienia guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie.

Alternatywnym podejściem do powyżej przedstawionych opcji jest terapia immunoonkologiczna polegająca na stymulacji odpowiedzi immunologicznej chorego, który nabiera zdolności do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. Niwolumab stanowiący **przeciwciało monoklonalne przeciw PD-1** (ang. *Programmed Death Receptor-1*; receptor programowanej śmierci 1) jest pierwszym lekiem z grupy terapeutyków immunoonkologicznych dostępnych

w leczeniu RCC. Poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. [13, 19]

Wybór optymalnej terapii powinien być uzależniony od oceny rokowania. W celu dokonania oceny u pacjentów z zaawansowanym nowotworem stosuje się klasyfikację MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) uwzględniającą pięć czynników rokowniczych (Rozdział 17.2.4), których suma daje wynik przydzielający pacjenta do jednej z trzech kategorii:

- rokowanie korzystne (0 czynników),
- pośrednie (1–2 czynniki),
- i niekorzystne (>3 czynniki).

#### 2.9.4. Immunoonkologia<sup>1</sup>

Niwolumab (Opdivo®) jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, jak również w wielu innych wskazaniach.

Immunoonkologia stanowi obecnie obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach (np. w czerniaku czy raku nerki), a w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii. [22–25]

Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych i w tym mechanizmie identyfikacji oraz eliminacji komórek nowotworowych.

Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu (receptory, zmutowane białka sygnałowe itd.) w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych, hamując w ten sposób selektywnie dzielące się klony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie (oporność *in-pathway*) lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne (oporność *cross-pathway*). [26]

Podstawową zaletą immunoonkologii jako nowego standardu leczenia jest aktywacja układu odpornościowego, którego działanie nie jest znoszone wystąpieniem mutacji. Układ immunologiczny w sposób „inteligentny” (mechanizmy samouczące) rozpoznaje komórki nowotworowe pomimo dryfu genotypowego i fenotypowego. [27] Stwarza to nadzieję na długotrwały efekt terapeutyczny, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń. [28]

<sup>1</sup> Niniejszy rozdział został opracowany przez zamawiającego na podstawie dokumentu *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV*. (dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/155/AW/155\\_AW\\_OT\\_4351\\_52\\_Opdivo\\_APD\\_2015.12.30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/155/AW/155_AW_OT_4351_52_Opdivo_APD_2015.12.30.pdf))

Pierwszą opcją z grupy immunoterapeutyków był ipilimumab, który został dopuszczony do obrotu w leczeniu czerniaka. Lek ten hamuje białko CTLA-4, które stanowi negatywny regulator aktywności limfocytów T, i w ten sposób poprzez inhibicję mechanizmów hamujących prowadzącym do aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Terapia ipilimumabem u części chorych daje spektakularne efekty; u około 20 – 25% chorych z przerzutowym czerniakiem obserwuje się wieloletnie, czasem nawet już 10-letnie przeżycia, co w takim odsetku nie było nigdy wcześniej opisywane u chorych z rozсіяną postacią tego nowotworu. [29] W niektórych przypadkach opisuje się całkowite remisje mogące dokumentować w dłuższej obserwacji nawet pełną eradykację nowotworu i jego wyleczenie. [28]

Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii, ale u większej grupy chorych. Wyniki kolejnych badań klinicznych III fazy przedstawiają kilkukrotnie wyższe niż obserwowane dotychczas odsetki odpowiedzi na leczenie i około dwukrotnie wyższe odsetki rocznych przeżyć, co wydaje się potwierdzać te oczekiwania. [30, 31]

### **Interwencja oceniana (niwolumab)**

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. [32]

W badaniu I fazy dla niwolumabu odpowiedź obiektywną uzyskano u 27% pacjentów z RCC, poddanych uprzednio leczeniu systemowemu, a czas wolny od progresji choroby w 24. tygodniu leczenia był równy 56%. [33] W niniejszej publikacji analizowano również wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz niedrobnokomórkowym nowotworem płuc, wynoszącą odpowiednio 28% i 18%. Z kolei w badaniu randomizowanym II fazy, zaprojektowanym do porównania różnych schematów dawkowania niwolumabu u chorych z przerzutującym stadium RCC wykazano, że mediana przeżycia całkowitego wynosi 25,5 m-ca. oraz 24,7 m-ca., odpowiednio w przypadku dawek 2 mg/kg m.c. oraz 10 mg/kg m.c. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji choroby osiągnęła 4,0 m-ce. oraz 4,2 m-ca., odpowiednio w grupach leczonych niwolumabem w dawce 2 mg/kg m.c. oraz 10 mg/kg m.c. Obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 20-22% pacjentów, a mediana czasu jej trwania nie została osiągnięta w grupie chorych otrzymlujących lek w dawce 2 mg/kg m.c., zaś u chorych leczonych niwolumabem w dawce 10 mg/kg m.c. wynosił 22,3 m-ca. Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, a najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały epizody w obrębie skóry i zmęczenie. [34]

Niwolumab został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej w leczeniu zaawansowanych stadiów nowotworów: RCC, czerniaka oraz niedrobnokomórkowego raka płuc. Ponadto, niwolumab pięciokrotnie uzyskał status leku przełomowego (ang.: *breakthrough therapy*), który przyznawany jest przez FDA dla interwencji przeznaczonych do leczenia ciężkich lub zagrażających życiu schorzeń, a wstępne dane kliniczne wskazują, iż w porówniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi lek może wykazywać znaczną poprawę w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. Wskazania, w których niwolumab uzyskał status leku przełomowego, to:

- w 2014 roku - leczenie nie kwalifikującego się do resekcji lub rozsianego czerniaka, [35]
- w 2015 roku:
  - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc, [36]
  - leczenie zaawansowanego RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej, [37]
- w 2016 roku:
  - leczenie rozsianego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi po niepowodzeniu terapii platyną, [38, 39]
  - leczenie chłoniaków Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuximabu. [40, 41]

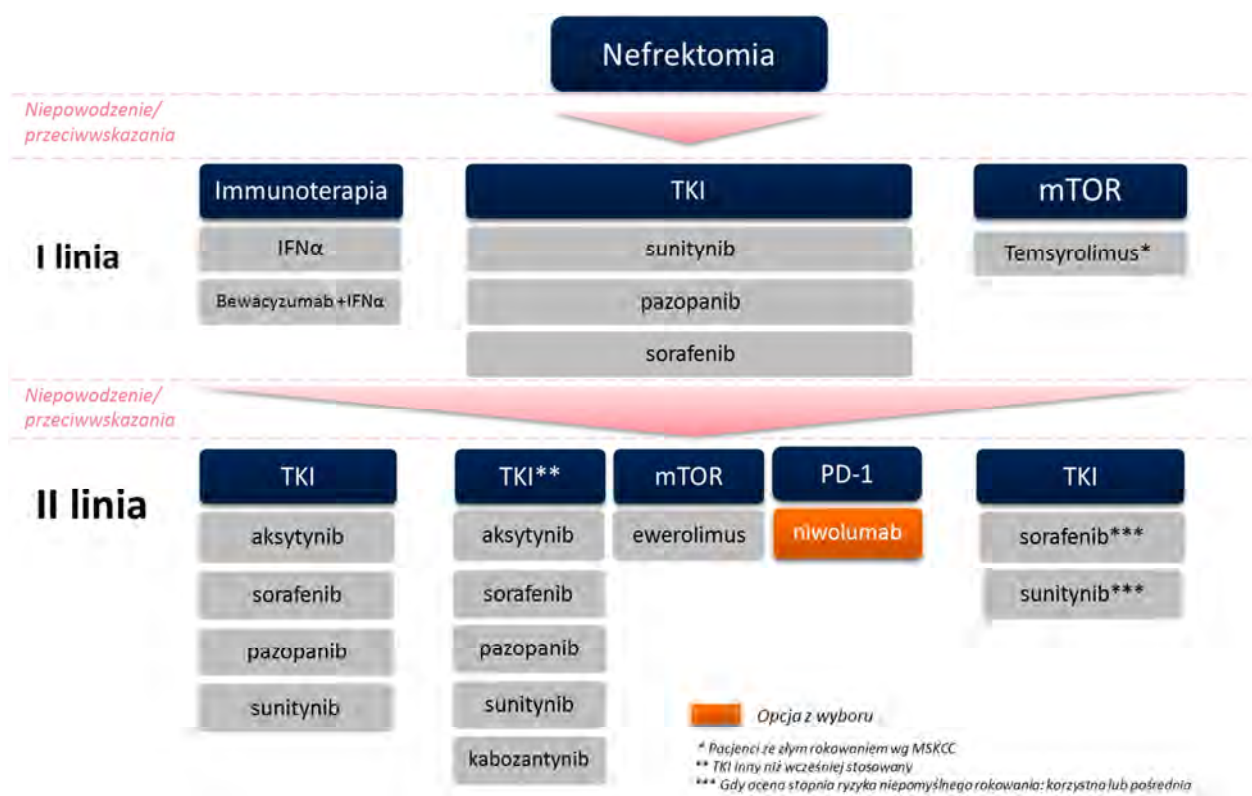
### 2.9.5. Algorytm postępowania terapeutycznego

Standardem postępowania w leczeniu raka nerki jest nefrektomia, jednakże u większości pacjentów z uogólnionym nowotworem zabieg ten ma znaczenie jedynie paliatywne i konieczne jest wdrożenie terapii systemowej. Leczenie systemowe można podejmować wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie w pierwszej linii terapii systemowej najczęściej stosuje się leki ukierunkowane molekularnie, do których należą TKI oraz inhibitory mTOR, przy czym u niektórych pacjentów immunoterapia interferonem może również przynieść wymierne korzyści (korzystne rokowanie, przeżyta nefrektomia, przerzuty wyłącznie do płuc).

Wybór drugiej linii terapii uwarunkowany jest rodzajem leczenia stosowanego w pierwszym rzucie. Po niepowodzeniu immunoterapii zaleca się zastosowanie aksytynibu, sorafenibu, pazopanibu lub sunitynibu. W przypadku niepowodzenia TKI o działaniu antyangiogennym dostępne opcje obejmują niwolumab, ewerolimus lub inne, dotychczas niestosowane leki z grupy TKI, zwłaszcza aksytynib, przy czym zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej opcję z wyboru w tej grupie chorych stanowi niwolumab. [42, 43] Po niepowodzeniu terapii mTOR zaleca się zastosowanie sorafenibu. [42, 44]

#### Rysunek 2.

Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu raka nerki wg zaleceń *European Association of Urology* oraz *National Comprehensive Cancer Network*. [42, 43]



## 2.9.6. Ocena efektów terapii

### 2.9.6.1. Przeżycie całkowite

Głównym celem terapii zaawansowanych postaci RCC jest przedłużenie życia chorych, a w następnej kolejności opóźnienie progresji choroby oraz poprawa lub utrzymanie jakości życia. Dlatego też najistotniejszym parametrem służącym do oceny efektywności klinicznej terapii onkologicznych jest przeżycie całkowite (OS, ang.: *overall survival*), które zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w doniesieniach odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej definiowane jest jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta. Analizę OS przeprowadza się najczęściej w oparciu o krzywe przeżycia uzyskane z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy grupami raportuje się za pomocą ilorazu hazardów (HR, ang.: *hazard ratio*). Efekty terapii w odniesieniu do OS można również raportować przy użyciu:

- Mediany OS – czasu liczonego od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku, w którym prawdopodobieństwo przeżycia wyznaczone na podstawie estymatora Kaplana-Meiera wynosi 50%,
- Prawdopodobieństw przeżycia w określonych przedziałach czasu, wyznaczonych na podstawie estymatora Kaplana-Meiera (np. 5-letnie przeżycie),
- Rzeczywistego odsetka zgonów raportowanych w badaniu w okresie obserwacji.

### 2.9.6.2. Drugorzędowe punkty końcowe opisujące odpowiedź na leczenie

Dodatkowo, w ocenie efektywności klinicznej terapii onkologicznych przydatna jest również analiza punktów końcowych odnoszących się do ryzyka progresji choroby oraz prawdopodobieństwa uzyskania oraz utrzymania odpowiedzi na leczenie. Należą do ich:

- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta (Tabela 8),
- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu uzyskania CR lub PR do czasu wystąpienia udokumentowanego nawrotu lub progresji choroby (Tabela 8).

### 2.9.6.3. Kryteria odpowiedzi obiektywnej RECIST

Większość badań klinicznych oceniających terapie nowotworowe do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych (Tabela 8). Szczegółowy opis kryteriów odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, w odniesieniu zarówno do zmian mierzalnych, jak i niemierzalnych umieszczono w Aneksie (Rozdział 17.2.5).

**Tabela 8.**  
Powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności terapii onkologicznej

Parametr	Definicja
<b>OS</b> <b>Przeżycie całkowite</b> (ang. <i>overall survival</i> )	Mediana całkowitego przeżycia (czas od randomizacji do zgonu) lub odsetek pacjentów pozostających przy życiu w określonym czasie
<b>PFS</b> <b>Przeżycie wolne od progresji</b> (ang. <i>progression free survival</i> )	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego zgodnie z kryteriami RECIST epizodu progresji choroby lub zgonu, niezależnie od przyczyny
<b>CR</b> <b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b> (ang. <i>complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
<b>PR</b> <b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b> (ang. <i>partial response</i> )	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>ORR</b> <b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b> (ang. <i>objective response rate</i> )	Wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej: CR + PR (W ocenie badacza)
<b>SD</b> <b>Stabilizacja choroby</b> (ang. <i>stable disease</i> )	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD

Parametr	Definicja
<b>PD</b> <b>Progresja choroby</b> (ang. <i>progressive disease</i> )	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Kryteria odpowiedzi obiektywnej RECIST w sposób adekwatny opisują dynamikę odpowiedzi na terapię lekami cytostatycznymi, w trakcie której redukcja wielkości guza w wyniku terapii inicjującej stanowi predyktor uzyskania odpowiedzi całkowitej w wyniku kontynuacji leczenia. Z kolei wzrost nowotworu we wczesnych fazach chemioterapii klasyfikowany jest jako progresja choroby i stanowi przesłankę do przerwania leczenia. [45]

Kryteria odpowiedzi obiektywnej RECIST nie zawsze są natomiast odpowiednie do oceny nowych terapii biologicznych, a w szczególności leczenia immuno-onkologicznego, ukierunkowanego na stymulację endogennych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej gospodarza. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność immunoterapeutyków zaobserwowano bowiem, iż niejednokrotnie uzyskanie odpowiedzi na poziomie ORR poprzedzone jest czasowym powiększeniem ocenianych zmian, co zgodnie z kryteriami RECIST kwalifikowane mogło być jako progresja choroby. Czasowy wzrost guza wynika z faktu, że na skutek terapii immuno-onkologicznej, w pewnych przypadkach komórki guza mogą być intensywnie naciekane przez komórki immunologiczne (przeważnie limfocyty), co powoduje wyraźny wzrost zmian przerzutowych w badaniach obrazowych. Zjawisko to wynika jednak z naciekania guza przez komórki immunologiczne i nie odzwierciedla postępującego wzrostu komórek nowotworowych. W takim przypadku przejściowy wzrost rozmiarów guza związany jest więc z odpowiedzią organizmu na nowotwór, a nie z progresją choroby. [45]

#### 2.9.6.4. Kryteria odpowiedzi na terapię immuno-onkologiczną (irRC)

Mając na uwadze, iż dotychczasowe kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST mogą nie pozwalać na właściwą ocenę skuteczności terapii immuno-onkologicznej, w 2007 roku panel ekspertów składający się z około 200 klinicystów oraz przedstawicieli organizacji regulujących obrót lekami opublikował następujące wnioski:

1. Czas do pojawienia się mierzalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej może być dłuższy w przypadku terapii immuno-onkologicznych w porównaniu z leczeniem cytotoksycznym,
2. Odpowiedź na terapię immuno-onkologiczną może być poprzedzona wcześniejszą progresją choroby wg tradycyjnie przyjętych kryteriów RECIST,
3. Przerwanie terapii immuno-onkologicznej w niektórych przypadkach może nie być właściwe, o ile PD nie została potwierdzona,
4. Rekomenduje się dopuszczenie PD o niewielkim znaczeniu klinicznym w trakcie terapii immuno-onkologicznej,
5. Trwała SD może odzwierciedlać adekwatną odpowiedź przeciwnowotworową. [45, 46]

Biorąc pod uwagę powyższe, w 2009 roku zaproponowane zostały nowe kryteria dedykowane dla oceny wczesnej odpowiedzi na terapię immunoonkologiczną (irRC, ang.: *immune-related response criteria*). Podobnie jak w przypadku kryteriów RECIST, ocena irRC oparta została na pomiarze wielkości zmian. W przeciwieństwie do wcześniejszych skal kryteria irRC umożliwiają diagnozę odpowiedzi częściowej (irPR) lub stabilnej choroby (irSD) pomimo obecności nowych zmian o ile zmiana ogólnego obciążenia nowotworem (wyrażona sumą wymiarów indeksowanych oraz nowych zmian) nie przekracza ustalonych zakresów. Z kolei progresja choroby (irPD) nie zostanie stwierdzona pomimo pojawienia się nowych zmian, o ile ogólne obciążenie nowotworem nie ulegnie zwiększeniu o  $\geq 25\%$ . Dodatkowo, w celu ostatecznego stwierdzenia irCR, irPR oraz irPD konieczne jest potwierdzenie uzyskanego wyniku w powtórnym badaniu wykonanym  $\geq 4$  tygodniach. Tym samym kryteria irRC w stosunku do kryteriów RECIST redukują prawdopodobieństwo niewłaściwego stwierdzenia progresji choroby w sytuacji, gdy uwidocznione zmiany w badaniach obrazowych wynikają nie ze wzrostu guza, lecz naciekania skupisk nowotworowych przez komórki układu odpornościowego. [45]

Szczegółowy opis kryteriów irRC odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Aneksie (Rozdział 17.2.6)



**Tabela 9.**  
**Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC**

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian	Badanie potwierdzające
<b>irCR – całkowita odpowiedź immunologiczna</b> (ang. <i>immune-related complete response</i> )	Całkowite ustąpienie wszystkich zmian, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym	po $\geq 4$ tygodniach od pierwotnej oceny
<b>irPR – częściowa odpowiedź immunologiczna</b> (ang. <i>immune-related partial response</i> )	Zmniejszenie sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian o przynajmniej 50% w porównaniu z badaniem wyjściowym, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym	po $\geq 4$ tygodniach od pierwotnej oceny
<b>irSD – stabilizacja immunologiczna choroby</b> (ang. <i>immune-related stable disease</i> )	Zmniejszenie o mniej niż 50% lub zwiększenie o mniej niż 25% sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym	Niewymagane
<b>irPD – progresja immunologiczna choroby</b> (ang. <i>immune-related progressive disease</i> )	Zwiększenie wymiarów jednej lub większej liczby ocenianych zmian o więcej niż 25%	po $\geq 4$ tygodniach od pierwotnej oceny

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego RCC u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 8 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 10).

Najbardziej aktualne opracowania stanowią wytyczne międzynarodowe (**NCCN**) i europejskie (**EAU**) opublikowane w **2016 roku**, które jako jedyne uwzględniają doniesienia z ostatnich badań klinicznych.

Tabela 10.  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>EAU</b> ( <i>European Association of Urology</i> )	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu RCC	2015	[44]
	Aktualizacja zaleceń dotyczących II linii leczenia RCC po terapii VEGF	2016	[42]
<b>NCCN 2016</b> ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )	Zalecenia w leczeniu RCC	2016	[43]
<b>NICE 2016</b> ( <i>National Institute of Health and Care Excellence</i> )	Zalecenia dotyczące II linii leczenia zaawansowanego RCC obejmujące 3 poniższe dokumenty	2016	[47]
	Zalecenia dotyczące zastosowania oraz bewacyzumabu (I linia), sorafenibu (I i II linia), sunitynibu (II linia) i temsirolimusu (I linia) w leczeniu zaawansowanego i/lub przerzutowego RCC	2009	[48]
	Zalecenia obejmujące zastosowanie ewerolimusu w II linii leczenia zaawansowanego RCC	2011	[49]
	Zalecenia obejmujące zastosowanie aksytynibu w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej	2015	[50]
<b>CKCF</b> ( <i>Canadian Kidney Cancer Forum</i> )	Zalecenia w leczeniu RCC	2015	[51]
<b>ESMO</b> ( <i>European Society of Medical Oncology</i> )	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu RCC	2014	[52]
<b>SEOM</b> ( <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> )	Zalecenia w leczeniu RCC	2014	[53]
<b>Wytyczne polskie</b>			

<b>PTO</b> <i>(Polskie Towarzystwo Onkologiczne)</i>	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu RCC	2014	[54]
<b>PTOK</b> <i>(Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</i>	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu RCC	2013	[55]

### 3.1.1. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych

Leczenie farmakologiczne zaawansowanego przerzutowego raka nerkowokomórkowego polega na zastosowaniu terapii systemowej obejmującej immunoterapię cytokinami i terapię lekami ukierunkowanymi molekularnie. W ramach terapii celowanej molekularnie dostępne są 3 grupy leków:

- inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF),
- inhibitory kinazy serynowo-treoninowej (mTOR), oraz
- przeciwciała monoklonalne (ukierunkowane przeciw VEGF lub PD-1).

Wybór terapii I rzutu zależy od ogólnego stanu pacjenta, klasy histologicznej nowotworu (jasnokomórkowy, niejasnokomórkowy) oraz rokowania (korzystne lub umiarkowane, złe). [5, 43, 56] Z kolei wybór terapii II linii uzależniony jest od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia, które nie przyniosło oczekiwanych efektów. [5, 43, 56] W niniejszym rozdziale zaprezentowano zalecenia wytycznych praktyki klinicznej odnoszące się do wyboru terapii II i kolejnych linii leczenia.

#### Terapia po niepowodzeniu cytokin

Wszystkie odnalezione opracowania zaprezentowały rekomendacje odnośnie do leczenia pacjentów z niepowodzeniem immunoterapii z zastosowaniem interferonu (IFN) lub interleukiny 2 (IL-2).

W przypadku niepowodzenia immunoterapii opartej o IFN lub IL-2 u pacjentów z zaawansowanym RCC z komponentem jasnokomórkowym, większość wytycznych w pierwszej kolejności zaleca użycie aksytynibu, [43, 44, 47, 51–53] sorafenibu lub pazopanibu. [43, 44, 51–53] Dodatkowo, niektóre wytyczne (NCCN, SEOM) jako standard terapeutyczny wymieniają również sunitynib. [43, 53]

Opcjami alternatywnymi, dopuszczanymi do użycia w przypadku braku dostępności aksytynibu, sorafenibu lub pazopanibu, są: sunitynib, [51, 52] bewacyzumab w skojarzeniu z INF $\alpha$  [43, 51] i temsyrolimus. [43] U pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wytyczne europejskie zalecają zastosowanie jakiegokolwiek leku ukierunkowanego molekularnie. [42, 44]

Wytyczne NICE z 2009 roku jako jedyne wydały negatywną rekomendację odnośnie do stosowania sunitynibu i sorafenibu w drugiej linii leczenia zaawansowanego RCC. Jako uzasadnienie przyjęto, iż preparaty nie są technologiami kosztowo efektywnymi. Obecnie trwają przygotowania do aktualizacji oceny zaplanowanej na rok 2017. [47]

## Terapia po niepowodzeniu inhibitorów TKI

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TKI zostały wystawione przez wszystkie odnalezione wytyczne.

Brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby po zastosowaniu inhibitorów TKI, stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii u pacjentów z zaawansowanym RCC, jest wskazaniem do zastosowania terapii celowanej. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami wydanymi w 2016 roku (NCCN i EAU) **preferowaną opcją po niepowodzeniu terapii TKI jest niwolumab, który pozwala na uzyskanie znamiennej statystycznie poprawy w odniesieniu do przeżycia całkowitego względem ewerolimusu stosowanego dotąd jako standard postępowania.** [42, 43] Tym samym, **w obliczu dostępności opcji o wyższej skuteczności klinicznej, wytyczne nie rekomendują stosowania leku ewerolimus jako standardu postępowania w omawianym wskazaniu.** [42, 43] Oba opracowania zwracają również uwagę na możliwość wykorzystania kabozantynibu, który w porównaniu z lekiem ewerolimus poprawia przeżycie wolne od progresji u chorych po niepowodzeniu terapii antyangiogennej.

Zgodnie z zaleceniami starszych opracowań, wydanych przed 2016 rokiem preferowanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu jasnokomórkowego typu histologicznego RCC były aksytynib i ewerolimus. [43, 51–53] Wytyczne wskazują na brak wiarygodnych dowodów pozwalających na rozróżnienie, która z wymienionych opcji jest korzystniejsza, wobec czego traktowane są one w sposób równorzędny, a wybór którejkolwiek z nich jest uważany za odpowiedni, pod warunkiem, że będzie uwzględniał toksyczność leku, występowanie chorób współistniejących i preferencje pacjenta. [43, 51–53]

Rekomendacje NICE z 2011 roku jako jedyne nie zalecają stosowania ewerolimusu w drugiej linii leczenia zaawansowanego RCC, wskazując na wysokie koszty terapii niewspółmierne do korzyści. [49] W 2015 roku przedstawiono wstępny zakres aktualizacji niniejszych wytycznych w ramach procesu oceny wielu technologii (MTA; ang. *Multiple Technology Assessment*), uwzględniając dodatkowo terapie takie jak: aksytynib, niwolumab, sorafenib i sunitynib. [57] Dodatkowo agencja zapowiada osobną ocenę niwolumabu, która zostanie opublikowana w październiku 2016 roku. [58]

Alternatywę dla wymienionych preparatów stanowi sorafenib oraz inne niestosowane uprzednio leki ukierunkowane molekularnie, w tym sunitynib, pazopanib, temsyrolimus i bewacyzumab. [43, 51, 52] Dodatkowo wytyczne NCCN 2016 dopuszczają, u pacjentów z doskonałym stanem sprawnościowym i prawidłową funkcją narządów, zastosowanie wysokich dawek IL-2. Pozostali pacjenci ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych nie powinni przyjmować leczenia wysokimi dawkami IL-2. [43]

## Terapia po niepowodzeniu inhibitorów mTOR

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami mTOR zostały opublikowane przez cztery towarzystwa onkologiczne: europejskie (EAU i ESMO), kanadyjskie (CKCF) i hiszpańskie (SEOM).

Wiedza dotycząca leczenia pacjentów z progresją choroby po terapii inhibitorami mTOR jest ograniczona. Rekomendacje europejskie i kanadyjskie wskazują jednak na zasadność zastosowania terapii antyangiogennej, powołując się na jej udowodnioną skuteczność w leczeniu RCC. [44, 51] W przypadku niepowodzenia drugiej linii leczenia inhibitorami mTOR preferowaną opcją według wytycznych europejskich jest sorafenib. [44, 52] Z kolei zalecenia hiszpańskie wskazują na wymierne korzyści płynące z leczenia sekwencyjnego sunitynibem w trzeciej linii terapii. Zgodnie z wynikami badania II fazy zastosowanie sunitynibu u pacjentów z progresją choroby w trakcie terapii ewerolimusem wpłynęło na poprawę długości przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji. [53]

Szczegółowe zestawienie wytycznych i rekomendacji z odnalezionych dokumentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Podsumowanie wytycznych postępowania w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej

Wytyczne	Typ raka	Zalecana terapia po niepowodzeniu		
		Terapii cytokinami	Terapii VEGF TKI	Terapii mTOR
EAU 2016 [42, 44]	JK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sorafenib (II linia)<sup>a</sup></li> <li>• pazopanib (II linia)<sup>a</sup></li> <li>• aksytynib (II linia)<sup>a</sup></li> <li>• każdy lek ukierunkowany molekularnie (II linia)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab (II, III, IV linia)</li> <li>• kabozantynib (II, III, IV linia)</li> <li>• aksytynib (II, III linia)<sup>a</sup></li> <li>• ewerolimus (II, III linia)<sup>d</sup></li> </ul>	sorafenib (III linia) <sup>a</sup>
	NJK	każdy lek ukierunkowany molekularnie		
NCCN 2016 [43]	JK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> <li>• sunitynib (II linia)</li> <li>• pazopanib (II linia)</li> <li>• temsirolimus (II linia)</li> <li>• bewacyzumab (II linia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab (II linia)</li> <li>• kabozantynib (II linia)</li> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• ewerolimus (II linia)<sup>f</sup></li> <li>• sorafenib (II linia)</li> <li>• sunitynib (II linia)</li> <li>• pazopanib (II linia)</li> <li>• temsirolimus (II linia)</li> <li>• bewacyzumab (II linia)</li> <li>• wysoka dawka IL-2 (II linia)<sup>e</sup></li> </ul>	bd
	NJK	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• temsirolimus (II linia)<sup>b</sup></li> <li>• temsirolimus (II linia)<sup>a</sup></li> <li>• ewerolimus (II linia)</li> <li>• bewacyzumab (II linia)</li> </ul>	bd
NICE 2016 [47]	Ogółem	• aksytynib (II linia)	• aksytynib (II linia) <sup>g</sup>	bd
CKCF 2015 [51]	Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sorafenib (II linia)</li> <li>• pazopanib (II linia)</li> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• sunitynib (II linia)</li> <li>• bewacyzumab+IFN (II linia)<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ewerolimus (II linia)</li> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• leki ukierunkowane molekularnie inne niż wcześniej stosowane (II linia)</li> </ul>	VEGF TKI (II linia)

Wytyczne	Typ raka	Zalecana terapia po niepowodzeniu		
		Terapii cytokinami	Terapii VEGF TKI	Terapii mTOR
ESMO 2014 [52]	JK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> <li>• pazopanib (II linia)</li> <li>• sunitynib (II linia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• ewerolimus (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> <li>• TKI inne niż wcześniej stosowane (III linia)</li> </ul>	sorafenib (III linia)
	NJK		<ul style="list-style-type: none"> <li>• temsirolimus (II linia)</li> <li>• sunitynib (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> </ul>	
SEOM 2014 [53]	JK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> <li>• pazopanib (II linia)</li> <li>• sunitynib (II linia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• ewerolimus (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> </ul>	sunitynib (II linia)
	NJK		<ul style="list-style-type: none"> <li>• temsirolimus (II linia)</li> <li>• sunitynib (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> </ul>	

JK – jasnokomórkowy; NJK – niejasnokomórkowy; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; TKI – inhibitorami kinazy tyrozynowej; mTOR – białkowa kinaza serynowo-treoninowa; pogrubioną czcionką wyszczególniono opcje najbardziej preferowane; a) ocena stopnia ryzyka niepomyślnego rokowania: dobra lub umiarkowana wg MSKCC; b) ocena stopnia ryzyka niepomyślnego rokowania rokowanie: zła wg MSKCC; c) terapia niedopuszczona do obrotu na terenie Kanady, ale zatwierdzona w USA i Europie; d) wyłącznie, gdy inne leczenie jest niedostępne; e) wyłącznie pacjenci z doskonałym stanem sprawnościowym i prawidłową funkcją narządów; f) wyłącznie, gdy leczenie niwolumabem lub kabozantynibem jest niedostępne; g) wyłącznie po terapii sunitynibem; h) pacjenci w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej.

### 3.1.2. Zalecenia polskie

Odnaleziono dwa dokumenty opisujące zalecenia polskich towarzystw zajmujących się problematyką onkologiczną odnoszące się do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RCC po niepowodzeniu leczenia antyangiogennego. Zalecenia pochodzą z 2013 roku, wobec czego nie uwzględniają nowych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym niwolumabu. [54, 55]

#### Terapia po niepowodzeniu cytokin

Wytyczne zgodnie zalecają stosowanie aksytynibu, sorafenibu lub pazopanibu po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami. [54, 55] W pierwszej kolejności zaleca się rozważenie terapii pazopanibem, który cechuje się lepszą tolerancją leczenia, a następnie sorafenibem lub aksytynibem, bez wskazania preferencji. [54] Badania kliniczne wskazują na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz wzrostu odsetka obiektywnych odpowiedzi po zastosowaniu każdego z wymienionych leków. [54, 55] Aksytynib wykazuje przewagę w zakresie czasu wolnego od progresji choroby, jednak nie różni się od pozostałych leków w zakresie czasu przeżycia całkowitego. [54]

#### Terapia po niepowodzeniu inhibitorów TKI

Zgodnie z zaleceniami po niepowodzeniu terapii inhibitorami TKI opcjami o udowodnionej skuteczności są ewerolimus i aksytynib. [54, 55] Decyzja terapeutyczna powinna opierać się o ich profil toksyczności oraz obecność chorób współistniejących u pacjenta. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ewerolimus z aksytynibem, nie jest możliwe wiarygodne określenie,

który z leków jest korzystniejszy. Tym samym brak jest dowodów pozwalających na określenie, która z wymienionych opcji stanowi terapię preferowaną w tej grupie pacjentów. Na podstawie surowego zestawienia wyników badań rejestracyjnych wydaje się, iż opcją terapeutyczną w II linii leczenia może być aksytynib, natomiast terapię lekiem ewerolimus można rozważyć w II i III linii leczenia. [54]

Stosowanie sekwencyjne inhibitorów TKI innych niż aksytynib np. sorafenib po wcześniejszej terapii sunitynibem nie jest zalecane. [54, 55]

### Terapia po niepowodzeniu inhibitorów mTOR

W wytycznych przedstawiono wyniki badań II i III fazy, w których wykazano skuteczność nowego inhibitora kinaz tyrozynowych dowitynibu u chorych uprzednio leczonych terapią antyangiogenną i inhibitorami mTOR. Skuteczność dowitynibu w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego była porównywalna z sorafenibem w tej grupie chorych. [54]

Tabela 12.

Podsumowanie wytycznych postępowania w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej

Wytyczne	Typ raka	Zalecana terapia po niepowodzeniu		
		Terapii cytokinami	Terapii VEGF TKI	Terapii mTOR
PTOK 2013 [55]	JK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• sorafenib (II linia)</li> <li>• pazopanib (II linia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ewerolimus (II linia)</li> <li>• aksytynib (II linia)</li> </ul>	bd
PTO 2014 [54]	JK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib (II linia)<sup>a</sup></li> <li>• aksytynib (II linia)<sup>a</sup></li> <li>• sorafenib (II linia)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksytynib (II linia)</li> <li>• ewerolimus (II i III linia)</li> </ul>	sorafenib (III linia) dowitynib (III linia)
	NJK	wyłącznie w ramach badań klinicznych		

JK – jasnokomórkowy; NJK – niejasnokomórkowy; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; mTOR – białkowa kinaza serynowo-treoninowa; pogrubioną czcionką wyszczególniono opcje preferowane;  
 a) ocena stopnia ryzyka niepomyślnego rokowania: dobra lub umiarkowana wg MSKCC.

## 3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – status refundacyjny

W Polsce terapia ukierunkowana molekularnie finansowana jest u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki w ramach programu lekowego (PL): B.10. „Leczenie raka nerki” (IDC-10 C64)”, ramach którego pacjenci mają dostęp do następujących terapii: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus. Podstawowe informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji oraz zasad leczenia pacjentów we wspomnianym programie lekowym zostały opisane poniżej. [59]

### 3.2.1.1. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem nerki lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowy (>50% utkania dla leczenia aksytynibem lub >60% utkania dla leczenia pozostałymi

interwencjami) będącym w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po leczeniu chirurgicznym).

W zależności od rodzaju terapii do programu kwalifikowani są pacjenci:

- W przypadku terapii sunitynibem: uprzednio nieleczeni farmakologicznie z powodu raka nerki (I linia terapii),
- W przypadku terapii pazopanibem: uprzednio nieleczeni farmakologicznie z powodu raka nerki lub (I linia terapii) z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem IFN $\alpha$  lub z przeciwwskazaniami do jego dalszego stosowania (II linia terapii),
- W przypadku terapii sorafenibem: pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem IFN $\alpha$  lub z przeciwwskazaniami do jego dalszego stosowania (II linia terapii),
- W przypadku terapii aksytynibem: pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu lub pazopanibu stosowanych jako leczenie I rzutu lub po niepowodzeniu leczenia cytokiną (II linia terapii),
- W przypadku terapii ewerolimusem: pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu lub pazopanibu stosowanych jako leczenie I rzutu (II linia terapii), lub po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii (III linia terapii).

Kryteria włączenia do programu obejmują ponadto konieczność uprzedniej nefrektomii, obecność udokumentowanych przerzutów narządowych (przy braku przerzutów do OUN, ewentualnie dopuszczalna wcześniejsza obecność przerzutów pod warunkiem ich resekcji lub radioterapii i utrzymania stanu bezobjawowego), możliwość oceny obecnych zmian za pomocą diagnostyki obrazowej CT lub MRI. Dodatkowe kryteria kwalifikacji, które muszą spełniać wszyscy pacjenci, to stan sprawności 80–100 wg Karnofsky'ego, wykluczenie ciąży i laktacji, wykluczenie innych niż rak nerki złośliwych nowotworów (wyjątek stanowi przedinwazyjny rak szyjki macicy oraz rak podstawnokomórkowy skóry) i niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci muszą również spełniać kryteria odnośnie do badań laboratoryjnych krwi świadczących o adekwatnej wydolności narządowej-tj. morfologia, czynność wątroby, czynność tarczycy. Ponadto, do programu kwalifikowani są obecnie pacjenci z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC. W przypadku terapii aksytynibem kryteria nie wykluczają pacjentów z innym niż rak nerki złośliwym nowotworem.

Do leczenia ewerolimusem pacjenci muszą spełnić dodatkowe kryteria obejmujące: brak czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych, prawidłowe stężenie glukozy we krwi i niestosowanie leków z grupy inhibitorów CYP3A4. [59]

### 3.2.1.2. Terapie dostępne w ramach programu lekowego

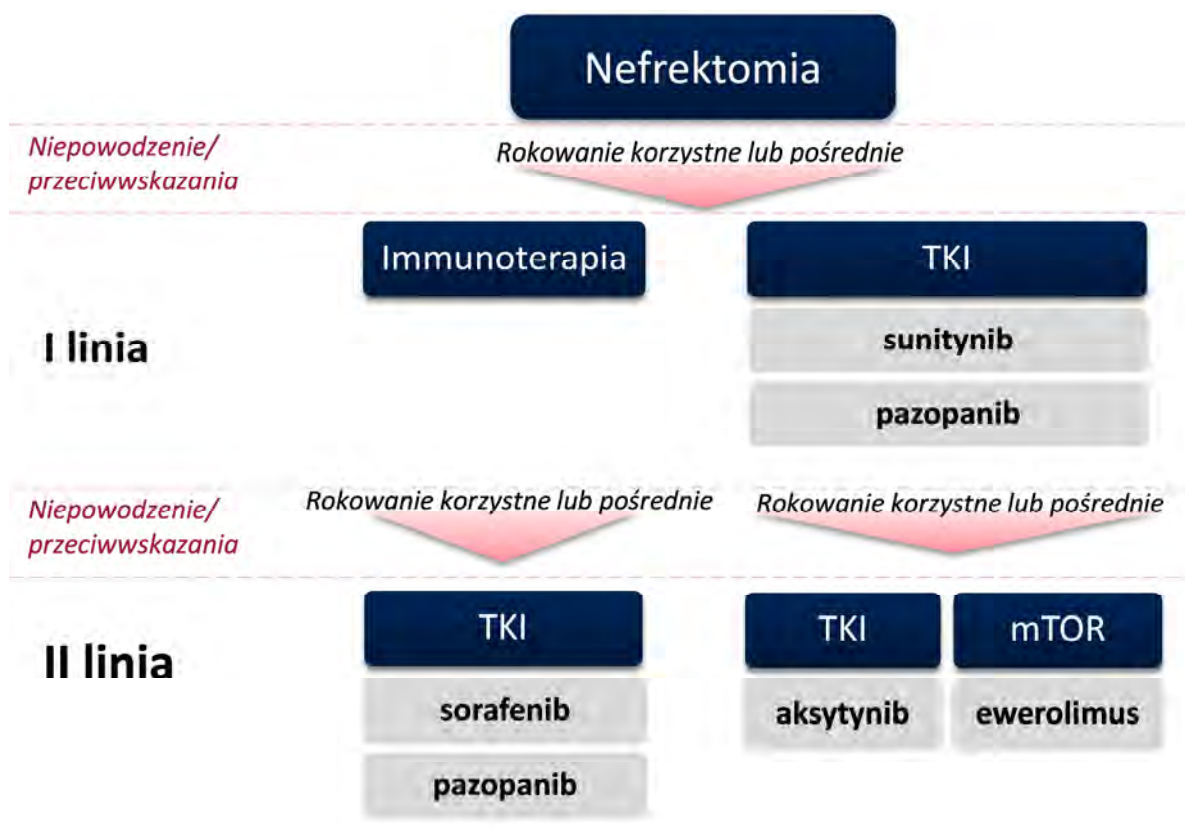
W ramach programu lekowego dostępne jest leczenie następującymi preparatami:

- Sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie + 2-tygodniowa przerwa



- Sorafenib w dawce dobowej 800 mg (2 razy dziennie po dwie tabletki)
- Pazopanib w dawce dobowej 800 mg
- Aksyty nib w dawce początkowej 5 mg dwa razy na dobę (maksymalna dawka wynosi 10 mg dwa razy na dobę)
- Ewerolimus w dawce dobowej 10 mg [59]

Rysunek 3.  
Schemat stosowania leków w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki” (IDC-10, C64)



### 3.2.1.3. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

Z programu wykluczani są pacjenci, u których w czasie stosowania jednego z leków dojdzie do wystąpienia:

- udokumentowanej progresji choroby,
- objawów nadwrażliwości na substancję aktywną lub pomocniczą,
- nawracającej lub nieakceptowanej toksyczności >3. stopnia wg WHO,
- utrzymującego się stanu sprawności ≤70 wg Karnofsky’ego,
- objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub niestabilnych, wymagających leczenia zaburzeń rytmu serca.

- znacznego pogorszenia jakości życia w trakcie stosowania leku. [59]

#### 3.2.1.4. Czas trwania terapii

Leczenie w ramach programu lekowego trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu na podstawie opisanych powyżej kryteriów wyłączenia z programu. [59]

### 3.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS). Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono poniżej (Tabela 13).

#### Niwolumab

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA na świecie dla preparatu niwolumab w leczeniu zaawansowanego RCC, co wynika z faktu, iż lek ten został niedawno dopuszczony do obrotu. Odnaleziono jednak doniesienia o pracach prowadzonych przez agencje kanadyjską (CADATH) i brytyjską (NICE) nad rekomendacją odnośnie do finansowania preparatu Opdivo u pacjentów z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu terapii systemowej. [58, 60]

#### Ewerolimus

Finansowanie preparatu ewerolimus (Afinitor) w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka nerki rekomendowane jest przez 4 agencje HTA, w tym polską (AOTMiT), szkocką (NHS), francuską (HAS) i australijską (PBAC).

Prezes polskiej agencji AOTM, przychylając się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, w 2011 roku wydał pozytywną rekomendację dotyczącą usunięcia świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej i finansowanie preparatu ewerolimus w programie lekowym „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”, jako leczenia w II linii po nieskutecznej terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych. [61] Pozytywną decyzję uzasadniono faktem, iż ewerolimus jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii cytokinami lub inhibitorami kinaz tyrozynowych. Jednocześnie zaznacza się, że względem placebo lek wydłuża medianę przeżycia o 3-6 miesięcy i poprawia jakość życia, a tym samym spełnia on jedno z głównych kryteriów efektywności i zasadności finansowania. [61]

Francuska agencja HAS w 2010 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania preparatu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, po niepowodzeniu terapii anty-VEGF. [62] W 2014 roku szkocka agencja NHS również wydała pozytywną rekomendację dla ewerolimusu w analogicznym wskazaniu.

Australijska agencja PBAC w 2009 roku nie rekomendowała finansowania preparatu ewerolimus w IV stadium raka jasnokomórkowego nerki po niepowodzeniu sunitynibu lub sorafenibu, pomimo zawężenia populacji do pacjentów z zaawansowanym RCC w  $\leq$  II stadium wg WHO oraz po niepowodzeniu leczenia sunitynibem. Negatywną rekomendację dla omawianej terapii po raz kolejny wydano w 2011 roku. [63, 64] Ostatecznie, po trzech latach od ostatniej oceny, agencja uznała za zasadne finansowanie ewerolimusu w populacji pacjentów z RCC (wariant jasnokomórkowy) w IV stadium progresji,  $\leq$  II stadium wg WHO, u których po leczeniu sunitynibem doszło do progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST). [65]

Agencja NICE nie rekomenduje finansowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego RCC, ze względu na fakt, iż koszty terapii nie są współmierne do korzyści klinicznej. [66]

Agencja kanadyjska (CADTH) nie wydała dotychczas rekomendacji dotyczącej finansowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego RCC.

### Aksytynyb

W 2013 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania preparatu Inlyta (aksytynyb) w II linii leczenia RCC w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki aksytynybem ICD10, C64”. [67] Agencje NHS i HAS, również wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania aksytynybu, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub cytokinami. [68, 69] Kanadyjska agencja CADTH za zasadne uznała finansowanie preparatu wyłącznie u pacjentów z nietolerancją lub z przeciwwskazaniami do leczenia ewerolimusem, [70] natomiast agencja PBAC rekomenduje finansowanie preparatu u pacjentów z RCC (wariant jasnokomórkowy) w IV stadium progresji,  $\leq$  II stadium wg WHO, u których po leczeniu sunitynibem doszło do progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST) pod warunkiem zrównania ceny terapii do ceny terapii ewerolimusem. [71] Agencja NICE również warunkowo rekomenduje finansowanie terapii aksytynybem po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, wówczas gdy firma obniży cenę preparatu. [72]

**Tabela 13.**  
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	HAS	CADTH	PBAC
Niwolumab	BR	W toku [58]	BR	BR	W toku [60]	BR
Ewerolimus	R [73]	NR [66]	R [74]	R [62]	BR	R [65] / NR [63, 64]
Aksytynyb	R [67]	RW [72]	R [68]	R [69]	R [70]	RW [71]

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji, RW – rekomendacja warunkowa.

### 3.4. Analiza kosztów

#### 3.4.1. Dawkowanie

Niwolumabu nie jest obecnie terapią refundowaną, a koszty jego stosowania w warunkach polskich nie zostały opublikowane, wobec czego w ramach wstępnej analizy kosztów terapii II linii po niepowodzeniu leczenia antyangiogennego oceniono wyłącznie koszty leków ewerolimus i aksytynib (CTH zarejestrowana w terapii raka nerki). Szczegółowe zestawienie dotyczące stosowanego dawkowania leków przedstawia Tabela 14.

**Tabela 14.**  
Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów

Lek	Sposób dawkowania	Czas trwania terapii (liczba cykli, czas trwania cyklu)	Źródło
Ewerolimus	<u>dawka początkowa</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg QD przyjmowane doustnie w postaci 1 tabletki zawierającej 10 mg lub w postaci 2 tabletek zawierających 5 mg – bez przerw (całkowita dobową dawką 10 mg)</li> </ul>	Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Program lekowy [59]</li> <li>• ChPL [73]</li> </ul>
	<u>modyfikacja dawki początkowej</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg QD (1 tabletką) – wystąpienie ciężkich działań niepożądanych</li> </ul>	<i>(utrzymywanie się ciężkich działań niepożądanych po 4 tygodniach od odstawienia leku jest wskazaniem do zakończenia terapii)</i>	
Aksytynib	<u>dawka początkowa</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg BID przyjmowane doustnie (całkowita dobową dawką 10 mg)</li> </ul>	Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Program lekowy [59]</li> <li>• ChPL [75]</li> </ul>
	<u>modyfikacja dawki początkowej</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 mg BID – tolerancja dawki początkowej (brak ciężkich działań niepożądanych)</li> <li>• 10 mg BID – tolerancja dawki zwiększonej do 7 mg BID (brak ciężkich działań niepożądanych)</li> <li>• 3 mg BID – wystąpienie ciężkich działań niepożądanych</li> <li>• 2 mg BID – utrzymywanie się ciężkich działań niepożądanych</li> </ul>	<i>(utrzymywanie się ciężkich działań niepożądanych po 4 tygodniach od odstawienia leku oraz po redukcji do najniższej dawki jest wskazaniem do zakończenia terapii)</i>	

QD – raz dziennie (ang. *once a day*); BID – dwa razy dziennie (ang. *bi-daily*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

#### 3.4.2. Ceny leków

Ceny leków ewerolimus i aksytynib ustalono w oparciu o informacje opublikowane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Ceny uwzględnionych w analizie kosztów [zł] [76]

Substancja czynna	Nazwa, dawka i postać leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta
Ewerolimus	Afinitor, 5 mg, tabl.	30 tabl.	12 088,44	12 692,86	12 692,86	bezpłatnie
	Afinitor, 10 mg, tabl.	30 tabl.	16 159,18	16 967,14	16 967,14	
Aksytynib	Inlyta, 1 mg, tabl. powł.	56 tabl.	3448,44	3620,86	3620,86	bezpłatnie
	Inlyta, 5 mg, tabl. powł.	56 tabl.	17 236,80	18 098,64	18 098,64	

Obw. MZ – obwieszczenie Ministra Zdrowia.

### 3.4.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Analizę kosztów terapii poszczególnymi preparatami, dostępnymi w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia jasnokomórkowego raka nerki lub raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, przeprowadzono w oparciu o dane zgromadzone w Interaktywnym Kompendium Analiz Refundacyjnych (IKAR pro; <http://ikarpro.pl/>). Dawkowanie poszczególnych produktów leczniczych przyjęto zgodnie z obowiązującymi ChPL (Rozdział 3.2.1.2 i 3.4.1), natomiast szacunkowe koszty terapii poszczególnymi preparatami obliczono na podstawie urzędowej ceny zbytu za jednostkę (Tabela 16).

Całkowity koszt leczenia uzależniony jest od wielu czynników m.in. konieczności modyfikacji dawki wynikającej z indywidualnych potrzeb pacjenta oraz długości trwania terapii. Ze względu na brak możliwości określenia dokładnego czasu trwania terapii przedstawiono koszty tygodniowe i miesięczne stosowania poszczególnych preparatów. Dodatkowo, oszacowano także koszty zależne od tolerancji na leczenie danym preparatem (Tabela 16).

Ewerolimus aktualnie stanowi najtańszą opcję II linii po niepowodzeniu terapii antyangiogennej, której miesięczny koszt stosowania w podstawowym schemacie dawkowania (10 mg/dobę) wynosi 16,2 tys. złotych. U chorych przyjmujących zredukowaną dawkę z powodu wystąpienia działań niepożądanych po podaniu dawki początkowej, miesięczny koszt stosowania leku ewerolimus wynosi 12,1 tys. złotych. Z kolei miesięczna terapia z wykorzystaniem leku aksytynib w zalecanej dawce początkowej wynosi 18,5 tys. złotych i może ulec zwiększeniu nawet do 37,0 tys. zł u osób tolerujących zwiększanie dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

**Tabela 16.**  
**Koszty terapii lekami refundowanymi w raku nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leków antyangiogennych w ramach Programu Lekowego**

Substancja czynna	Preparat, dawka, droga podania	Dawka dobową	Modyfikacja dawki leku	Cena zbytu za jednostkę (mg) [zł]	Koszt tygodniowej terapii [zł]	Koszt terapii miesięcznej (30 dni)
<b>Dawka początkowa</b>						
<b>Aksytynib</b>	Inlyta, 1mg <sup>a</sup> , p.o	10 mg	brak	61,5793	4310,55	18 473,79
	Inlyta, 5mg, p.o	10 mg	brak	61,5600	4309,20	18 468,00
<b>Ewerolimus</b>	Afinitor, 5mg, p.o.	10 mg	brak	80,5896	5641,27	24 176,88
	Afinitor, 10mg, p.o.	10 mg	brak	53,8639	3770,48	16 159,18
<b>Modyfikacja dawki początkowej</b>						
<b>Aksytynib</b>	Inlyta, 1mg, p.o	4 mg	↓SAE po redukcji do 3mg BID	61,5793	1724,22	7389,51
	Inlyta, 5mg, p.o			61,5600	1723,68	7387,20
	Inlyta, 1mg, p.o	6 mg	↓SAE po dawce początkowej	61,5793	2586,33	11 084,27
	Inlyta, 5mg, p.o			61,5600	2585,52	11 080,80
	Inlyta, 1mg, p.o	14 mg	↑ Tolerancja dawki początkowej	61,5793	6034,77	25 863,30
	Inlyta, 5mg, p.o			61,5600	6032,88	25 855,20
	Inlyta, 1mg, p.o	20 mg	↑ Tolerancja dawki 7 mg BID	61,5793	8621,10	36 947,57
	Inlyta, 5mg, p.o			61,5600	8618,40	36 936,00
<b>Ewerolimus</b>	Afinitor, 5mg, p.o.	5 mg	↓SAE po dawce początkowej	80,5896	2820,64	12 088,44
	Afinitor, 10mg, p.o			53,8639	1885,24	80 79,59

a) stosowana w przypadku modyfikacji dawki początkowej do 2, 3 i 7 mg BID

### 3.5. Charakterystyka interwencji i technologii opcjonalnych

#### 3.5.1. Niwolumab (OPDIVO®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC17

**Mechanizm działania:** Ludzkie przeciwciało monoklonalne (HuMAb) klasy IgG4 ukierunkowane przeciw receptorowi zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1, ang. *programmed cell death-1*), blokujące jego oddziaływanie z ligandami (PD-L1 i PD-L2). Ligandy PD-1 i PD-2 występują w komórkach prezentujących antygen, mogą również ulegać ekspresji w komórkach znajdujących się w mikrośrodowisku guza. Połączenie liganda z receptorem prowadzi do zahamowania proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Tym samym niwolumab poprzez związanie się z receptorem PD-1 uniemożliwia zahamowanie przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej. W badaniach *in vivo* zablokowanie aktywności receptora PD-1 prowadziło do zmniejszenia wzrostu guza. [32, 77]

**Wskazania do stosowania:** Niwolumab został dopuszczony do obrotu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

Ponadto niwolumab posiada rejestrację w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka u dorosłych,
- leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. [32, 77]

**Status specjalny:** Amerykańska Agencja FDA pięciokrotnie przyznała status leku przełomowego dla niwolumabu w następujących wskazaniach:

- w 2014 roku - leczenie niekwalifikującego się do resekcji lub rozsianego czerniaka, [35]
- w 2015 roku:
  - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc, [36]
  - leczenie zaawansowanego RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej, [37]
- w 2016 roku:
  - leczenie rozsianego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi po niepowodzeniu terapii platyną, [38, 39]
  - leczenie chłoniaków Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuximabu [40, 41].

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [32, 77]

**Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo wynosi 3 mg/kg m.c. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.

Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. [32, 77]

**Działania niepożądane:** bardzo często występujące: zmniejszenie apetytu, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności enzymów (AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy), zwiększenie stężenia kreatyniny, hipokalcemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia; często występujące: zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niedoczynność i nadczynność tarczycy, hiperglikemia, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcia, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, gorączka, obrzęk (w tym obwodowy), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, neutropenia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała; niezbyt często występujące: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, eozynofilia, niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, kwasica ketonowa, odwodnienie, kwasica metaboliczna, zapalenie wątroby, hiperbilirubinemia, polineuropatia, zapalenie błony

naczyniowej oka, częstoskurcz, zapalenie naczyń, wysięk opłucnowy, zapalenie trzustki, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka, polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, ból, ból w klatce piersiowej; rzadko występujące: histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto), cukrzyca, zastój żółci, zespół Guillain-Barre, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), arytmia (w tym komorowa), migotanie przedsionków, nacieki w płucach, zapalenie żołądka, wrzody dwunastnicy, toksyczna nekroliza naskórka, miopatia. [32, 77]

**Status rejestracyjny:** Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka i miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb przez Komisję Europejską dnia 19 czerwca 2015 r. W dniu 4 kwietnia 2016 r. Komisja Europejska zezwoliła na dopuszczenie do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej Niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu.

**Status refundacyjny w Polsce:** Obecnie preparat OPDIVO nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce, w ramach leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC. [32, 77]

**Wytwórca:** Bristol-Myers Squibb

### 3.5.2. Ewerolimus (Afinitor®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01XE10 [73]

**Mechanizm działania:** Selektywny inhibitor mTOR, kluczowej kinazy serynowo-treoninowej o nasilonej aktywności w wielu nowotworach złośliwych. Mechanizm działania ewerolimus polega na tworzeniu kompleksu z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, hamującym działanie kompleksu kinazy mTOR1. Dzięki temu zaburzona zostaje sygnalizacja mTOR1 a co za tym idzie synteza i translacja białek uczestniczących w regulacji cyklu komórkowego, angiogenezie i glikolizie: zahamowanie działania kinazy S6K1 oraz białka 4EBP1 (tworzący eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E). Co więcej, ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika VEGF, nasilającego angiogenezę guza. Wykazuje także silne działanie hamujące wzrost i namnażanie komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Badania *in vitro* i *in vivo* potwierdziły, iż ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych. [73]

#### **Wskazania do stosowania:**

Ewerolimus został dopuszczony do obrotu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u pacjentów z postępowaniem choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.



Ponadto ewerolimus posiada rejestrację w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych (po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu inhibitorem aromatazy),
- leczenie nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (wysoko lub średnio zróżnicowanych) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. [73]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

**Dawkowanie:** Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę, podawana w postaci 2 tabletek zawierających po 5 mg raz dziennie lub 1 tabletki zawierającej 10 mg. [73]

**Działania niepożądane:** bardzo często występujące: zakażenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia, zaburzenia smaku, ból głowy, zapalenie płuc, krwawienie z nosa, zapalenie jamy ustnej, biegunka, mdłości, wysypka, świąd, zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała; często występujące: małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia, hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia, bezsenność, obrzęk powiek, krwotok, nadciśnienie, kaszel, duszność, wymioty, suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienie połykania, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej, suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, złuszczenie skóry, zmiany skórne, ból stawów, białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek, nieregularne miesiączkowanie, gorączka; niezbyt często występujące: pancytopenia, nadwrażliwość, brak smaku, zapalenie spojówek, zastoinowa niewydolność serca, uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich, krwioplucie, zatorowość płucna, zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek, brak miesiączki, ból w klatce piersiowej inny niż pochodzenia sercowego; rzadkie: wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej, obrzęk naczynioruchowy, utrudnione gojenie ran. [73]

**Status rejestracyjny:** Ewerolimus (Afinitor®) został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis przez Komisję Europejską dnia 3 sierpnia 2009 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 3 sierpnia 2014 r. [73]

**Status refundacyjny w Polsce:** Ewerolimus (Afinitor®) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B10. Leczenie raka nerki ICD-10 C64. Lek wydawany jest bezpłatnie. [78]

W wykazie leków refundowanych znajdują się również inne produkty lecznicze zawierające Ewerolimus: Certican 0,25mg, Certican 0,5 mg, Certican 0,75mg. Zakres wskazań objętych refundacją

dotyczy leczenia stanu po przeszczepie kończyny lub narządu. Lek wydawany jest pacjentom za opłatą ryczałtową. [78]

**Wytwórca:** Novartis Europharm Limited

### 3.5.3. Aktytynib (Inlyta®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej. Kod ATC: L01XE17 [75]

**Mechanizm działania:** Siliny selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (VEGFR-1, 2 i 3). Receptory VEGF są zaangażowane w proces patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i metastazy. Aktytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłónka zależne od VEGFR. W modelach *in vivo* opóźnia wzrost guza, powoduje regresję i hamowanie przerzutów. [75]

**Wskazania do stosowania:** Aktytynib został dopuszczony do obrotu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną. [75]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [75]

**Dawkowanie:** Zalecana dawka aktytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. [75]

Dopuszcza się dostosowywanie dawkowania leku polegające na zwiększaniu lub zmniejszaniu dawki, które powinno odbywać się na podstawie indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawkę produktu można zwiększyć do 7 mg dwa razy na dobę u pacjentów tolerujących początkową dawkę leku pod warunkiem, iż przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane stopnia >2., pacjent nie przyjmuje leków przeciw nadciśnieniowym, a ciśnienie tętnicze krwi nie przekracza >150/90 mmHg. Następnie, stosując te same kryteria, dawkę leku można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 10 mg dwa razy na dobę. [75]

**Działania niepożądane:** bardzo często występujące: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, krwotok, duszność, kaszel, dysfonia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, suchość skóry, ból stawów, ból kończyn, białkomocz, zmęczenie, astenia, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała. Często występujące: niedokrwistość, małopłytkowość, policytomia, nadczynność tarczycy, odwodnienie, hiperkalcemia, hiperkalcemia, zawroty głowy, szumy uszne, epizody niewydolności serca, żyłne i tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, wzdęcie, guzki krwawnicze, ból języka, perforacja przewodu pokarmowego i przetoka, hiperbilirubinemia, świąd, rumień, łysienie, ból mięśni,

niewydolność nerek, zwiększenie stężenia lipazy, aminotransferazy alaninowej, amylazy, aminotransferazy asparaginowej, fosfatazy zasadowej, kreatyniny oraz TSH. Niezbyt często występujące: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, neutropenia, leukopenia.

**Status rejestracyjny:** Aktytynib (Inlyta®) został dopuszczony do obrotu na terytorium całej Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pfizer Limited przez Komisję Europejską dnia 3 września 2012 r. [75]

**Status refundacyjny w Polsce:** Aktytynib jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B10. „Leczenie raka nerki”. Lek wydawany jest bezpłatnie. [78]

## 3.6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 3.6.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi produkt leczniczy Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. [77] Niwolumab może być stosowany u pacjentów z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej. W warunkach polskich terapia ukierunkowana molekularnie, obejmująca również leki hamujące angiogenezę, finansowana jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (IDC-10 C64)”, do którego kwalifikowani są pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu nefrektomii, z udokumentowaną obecnością przerzutów narządowych.

U pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo przeciw RCC finansowane opcje terapii antyangiogennej obejmują sunitynib lub pazopanib. Z kolei chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii w ramach leczenia antyangiogennego mogą otrzymywać sorafenib lub pazopanib. [59]

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Opdivo® miałby być finansowany ze środków publicznych w Polsce w monoterapii raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe) niekwalifikującym się do leczenia miejscowego w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki niwolumabem (ICD-10 C43)”. [59]

Mając na uwadze aktualny status rejestracyjny niwolumabu oraz uwarunkowania refundacyjne w Polsce populację w analizach HTA stanowiąc będą zatem **dorosli pacjenci z zaawansowanym stadium RCC z przeważającym komponentem jasnokomórkowym z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii**. Kluczowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia niwolumabem w ramach proponowanego programu lekowego są następujące:

1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;
2. nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe) nie kwalifikujący się do leczenia miejscowego;
3. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii;
4. zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1;
5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
6. stan sprawności 80%-100% wg skali Karnofsky'ego.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab). [32, 77]

### 3.6.2. Interwencja

Niwolumab (Opdivo®) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.

### 3.6.3. Komparatory

Komparatorem dla niwolumabu w ramach analiz HTA będzie inhibitor kinazy serynowo-treoninowej - **ewerolimus (Afinitor®)** stosowany w drugiej linii leczenia zaawansowanego RCC po terapii antyangiogennej w dawce zgodnej z zaleceniami zawartymi w ChPL. [73]

### 3.6.4. Punkty końcowe

#### Skuteczność:

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:
  - Całkowite przeżycie (OS),
- Pozostałe punkty końcowe:
  - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
  - Obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR),
  - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
  - Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR),
  - Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR),
  - Odsetek pacjentów z stabilizacją choroby (SD),
  - Odsetek pacjentów z progresją choroby (PD).

#### Bezpieczeństwo:

- Działania niepożądane związane z przyjmowaną terapią,
- Działania niepożądane ogółem, bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem,

- Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia,
- Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia,
- Zgon.

### 3.7. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [79]

Z kolei zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia). [80]

Komparatorami w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez niwolumab (Opdivo®). [79] Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego konieczne jest wdrożenie kolejnej linii leczenia opierającej się na lekach ukierunkowanych molekularnie, innych niż dotychczas stosowane. [43, 44, 53, 56]

Dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej (inhibitory TKI) rekomendowały aksytynib lub ewerolimus. [44, 47, 51–55] Z kolei najnowsze zalecenia wydane przez NCCN i EAU w 2016 roku, w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej rekomendują w pierwszej kolejności niwolumab. [42, 43] Podstawę do zmiany wskazań wytycznych praktyki klinicznej stanowiły wyniki randomizowanego badania klinicznego, które wykazały, iż niwolumab w porównaniu z ewerolimusem pozwala na znamiennej statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antyangiogennej. Tym samym najnowsze zalecenia wskazują, iż w obliczu dostępności opcji o wyższej efektywności klinicznej ewerolimus oraz aksytynib nie powinny być rozważane jako standard postępowania w przedmiotowym wskazaniu i najprawdopodobniej w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niwolumabu będą zastępowane przez ocenianą interwencję. Należy przy tym podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi obecnie nie istnieją dowody pozwalające na wskazanie, która ze stosowanych dotychczas opcji leczenia – ewerolimus czy aksytynib – pozwala na uzyskanie większych korzyści klinicznych w przedmiotowym wskazaniu. Dotychczas nie przeprowadzono bowiem badań porównujących aksytynib z ewerolimusem w sposób bezpośredni, a oszacowania z dostępnych porównań pośrednich cechują się wysoką niepewnością wynikającą z wysokiej heterogenności badań oraz konieczności porównania poprzez szereg komparatorów. [81–83] Dlatego też wytyczne traktują obie wymienione opcje jako równorzędne pod względem korzyści klinicznej. [43, 51–53]

Aktualne uwarunkowania refundacyjne w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej w dużej mierze są zgodne z dotychczasowymi wytycznymi praktyki klinicznej, co umożliwia pacjentom bezpłatną terapię z wykorzystaniem:

- aksytynibu po terapii sunitynibem lub pazopanibem stosowanych jako leczenie I linii lub po niepowodzeniu immunoterapii,
- ewerolimusu po terapii sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające (II linia) lub po wcześniejszej immunoterapii (III linia).

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny w Polsce należy stwierdzić, iż aksytynib oraz ewerolimus mogą być rozważane jako potencjalne komparatory dla niwolumabu, przy czym wyniki dostępnych danych sprzedażowych wskazują, iż ewerolimus stanowi obecnie najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej. Według własnych oszacowań całkowitą liczbą pacjentów z RCC leczonych ewerolimusem w 2015 roku wynosiła 482, zaś aksytynib w tym samym czasie otrzymywało 182 chorych. [10]

Ocena dostępności dowodów naukowych, przeprowadzona w oparciu o informacje zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych, wytycznych praktyki klinicznej oraz opracowaniach wtórnych wskazuje, iż niwolumab może być porównany w sposób bezpośredni jedynie z ewerolimusem w oparciu o randomizowane badanie kliniczne 3 fazy. Z kolei ocena względem aksytynibu wymagałaby przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez szereg komparatorów (niwolumab vs ewerolimus vs placebo vs sorafenib vs aksytynib) w oparciu o badania o dużym stopniu heterogeniczności w odniesieniu do populacji, stosowanych terapii poprzedzających oraz leczenia dodatkowego. [82, 84] Taki rodzaj porównania w oparciu o łańcuch komparatorów dodatkowych prowadzi do akumulacji niepewności oszacowań na poszczególnych etapach analizy, zaś brak możliwości utworzenia sieci porównań uniemożliwia ocenę spójności (ang.: *consistence*) wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami. Tym samym, porównanie pośrednie pomiędzy niwolumabem oraz aksytynibem należy uznać za niewskazane, gdyż oszacowania efektywności względnej uzyskane w jego wyniku charakteryzowałyby się niską wiarygodnością i mogłyby prowadzić do nieprawidłowego wnioskowania.

Mając na uwadze powyższe, w ramach analiz HTA komparatorem dla niwolumabu będzie ewerolimus, który stanowi opcję rekomendowaną przez dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej, jest dostępny nieodpłatnie i jest najczęściej stosowaną opcją w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, a dostępne dowody naukowe pozwalają na bezpośrednie porównanie obu opcji na podstawie badania o wysokiej wiarygodności (RCT), co ogranicza ryzyko niewłaściwego wnioskowania. Dodatkowo, za uwzględnieniem leku ewerolimus jako komparatora w analizach HTA przemawia fakt, iż w warunkach polskich, przy uwzględnieniu standardowego dawkowania, jest to opcja tańsza w porównaniu z aksytynibem. Ponadto należy podkreślić, że w świetle aktualnej wiedzy medycznej skuteczność aksytynibu nie różni się od skuteczności ewerolimusu, co przy uwzględnieniu niższych kosztów terapii tego ostatniego sprawia, że wybór ewerolimusu jako komparatora jest jednocześnie podejściem konserwatywnym.

Podsumowanie argumentów za wyborem leku ewerolimus jako komparatora dla niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Podsumowanie uzasadnienie wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej**

Lek	Wytyczne	Refundacja	Koszt terapii <sup>a</sup>	Dostępność dowodów dla porównania z ocenianą interwencją
<b>Ewerolimus</b>	✓ zalecany	✓ tak ✓ najczęściej stosowany	<b>opcja najtańsza</b>	✓ badanie H2H RCT
<b>Axitinib</b>	✓ zalecany	✓ tak	<b>opcja najdroższa</b>	<b>x</b> brak (konieczność porównania pośredniego)

a) przy uwzględnieniu dawki początkowej 10 mg dziennie dla obu leków.

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższym schematem:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE

### 4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 4.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

##### Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

##### Oceniana interwencja

- Niwolumab (Opdivo®) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.

##### Komparatory

- Ewerolimus (Afinitor®) stosowany w dawce zgodnej z zaleceniami zawartymi w ChPL.

##### Punkty końcowe

##### *Analiza skuteczności:*

- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS),



- Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),
- Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR),
- Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR),
- Odsetek pacjentów ze stabilną chorobą (SD),
- Odsetek pacjentów z progresją (PD),
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- Jakość życia (FKSI-DRS).

#### *Analiza bezpieczeństwa:*

- Działania niepożądane ogółem,
- Działania niepożądane związane z leczeniem,
- Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia,
- Działania niepożądane prowadzące do utraty z badania,
- Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

#### **Metodyka badań klinicznych**

- Randomizowane badania kliniczne,
- Przeglądy systematyczne i metaanalizy.

#### **Pozostałe kryteria włączenia**

- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- Publikacje dostępne w postaci pełnotekstowej,
- Badania prowadzone u ludzi.

#### **4.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

- Badania rekrutujące pacjentów wcześniej nieleczonych,
- Badania rekrutujące wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu immunoterapii,
- Badania, w których niwolumab podawano w dawce niezgodnej z ChPL,
- Przeglądy niesystematyczne, prace pogładowe,
- Badania nierandomizowane i opisowe,
- Prace dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych,
- Prace ukierunkowane wyłącznie na ocenę wyników badań laboratoryjnych.

## **4.2. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria

włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

#### 4.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji, komparatorów oraz metodyki badań. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (MK). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdział 17.1).

#### 4.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [46] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- doniesień z konferencji naukowych,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,

- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji onkologicznych (PTO, EAU, NCCN, CKCF, ESMO, SEOM),
- strony producentów leków (BMS, Novartis Europharm, Pfizer).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w lutym 2016 r. W dniu 27 maja przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjne głównych baz informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych doniesień spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (Rozdział 17.1).

#### **4.2.3. Selekcja badań klinicznych**

Na wszystkich etapach prac nad analizą, selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (MK, EM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (PW).

#### **4.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji**

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie (Rozdział 17.6.1)), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

Ponadto, każde z badań włączonych do analizy scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według ECOG, rokowanie według kryteriów MSKCC, wcześniej stosowane leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki badania:
  - rodzaju badania (randomizacja, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie i.in.),
  - analizy wyników (ITT, PP),
  - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

### 4.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (EM, MK) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdział 17.6.2). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (PW).

### 4.4. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (MK, EM). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (PW).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości *p* lub/oraz hazardów względnych (HR) dla punktów końcowych typu czas do wystąpienia zdarzenia (m.in. PFS, OS).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

#### **4.5. Ocena siły dowodów naukowych**

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE. [47]

## 5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

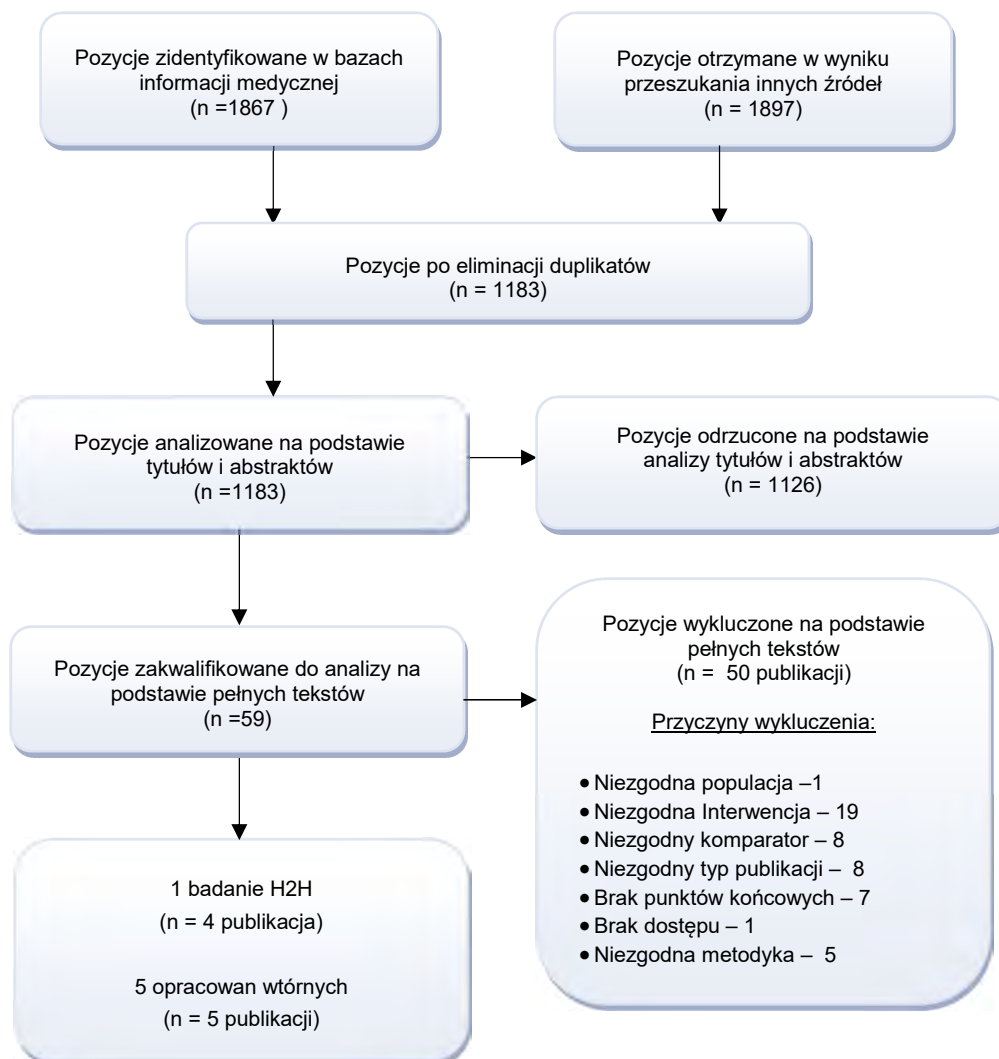
### 5.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **1867** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty, z których po eliminacji duplikatów pozostało **1183** pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **59** publikacji. Ostatecznie, kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie RCT (Tabela 18). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano również **5** opracowań wtórnych oceniających niwolumab w przedmiotowej populacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 4). Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

**Tabela 18.**  
Badanie włączone do analizy klinicznej

Badanie (Akronim)	Metodyka (faza badania)	Interwencje i schemat badania	[Ref.]
<b>Motzer 2015 (CheckMate 025)</b>	RCT (III faza)	<b>Niwolumab</b> (3mg/kg co 2 tyg. <i>i.v.</i> ) vs <b>Ewerolimus</b> (10mg QD <i>p.o.</i> )	[77, 86-88]

**Rysunek 4.**  
**Schemat selekcji badań**



## 5.2. Charakterystyka badania

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące niwolumab z ewerolimusem:

- CheckMate 025 [77, 85–87]

Badanie CheckMate 025 zaprojektowano jako wielośrodkową, otwartą, randomizowaną próbę kliniczną, przeprowadzoną w schemacie grup równoległych.

Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST, leczeni jednym (72% badanych pacjentów) lub dwoma (28% badanych pacjentów) lekami antyangiogennymi. Do badania włączano również pacjentów przyjmujących wcześniej cytokiny lub leki cytotoksyczne, jeżeli sumaryczna liczba wcześniejszych terapii była  $\leq 3$ .

Mediana wieku pacjentów badania wynosiła 62 lata w każdej z grup. Stan ogólny i jakość życia pacjentów wynosił  $\geq 70$  pkt w skali Karnofsky'ego (skala 0-100 – gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – śmierć). Do badania włączeni zostali zarówno pacjenci z grupy o korzystnym, pośrednim, jak i niekorzystnym rokowaniu. W badaniu brali udział pacjenci po wcześniejszej nefrektomii jak i bez. Zdecydowana większość pacjentów (72%) otrzymała niwolumab w drugiej linii leczenia (72%). Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%). Zgodnie z informacją zawartą w publikacji grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych. Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu NVB oraz 411 w ramieniu EVE.

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił niwolumab (NVB) podawany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w postaci 60-minutowego wlewu dożylnego, który porównywano z ewerolimusem (EVE) podawanym doustnie w dawce 10 mg/dobę. Modyfikacja dawkowania dozwolona była wyłącznie w grupie EVE. Minimalny okres interwencji w badaniu wynosił 14 miesięcy, natomiast nie określono maksymalnego okresu interwencji, leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu bądź też wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia.

Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 3 punkty w 5-punktowej skali Jadad. Pacjenci przydzieleni zostali do poszczególnych ramion w sposób losowy w stosunku 1:1 z wykorzystaniem randomizacji blokowej ze stratyfikacją ze względu na region, kryteria rokownicze wg MSKCC oraz liczbę wcześniejszej terapii (1 lub 2). W publikacji przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie liczby pacjentów utraconych z badania w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn utraty. Ocenę wiarygodności obniżono ze względu na brak zaślepienia.

**Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite** zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu. W protokole badania predefiniowano również subanalizy dla pierwszorzędownego punktu końcowego w podgrupach chorych ze względu na:

- prognozę wg MSKCC (korzystna, umiarkowana, zła),
- liczbę wcześniejszych terapii antyangiogennych (1 lub 2),
- region (USA, zachodnia Europa, reszta świata),
- wiek pacjentów (<65,  $\geq 65$  - <75,  $\geq 75$  lat),
- płeć.

Dodatkowo, w badaniu oceniano odsetek obiektywnych odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji oraz parametry dotyczące jakości życia, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Badanie zostało zaprojektowane celem wykazania różnicy pomiędzy niwolumabem oraz ewerolimusem w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego (analiza typu superiority). Wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

Szczegółową charakterystykę badania zaprezentowano w Aneksie (Rozdział 17.3), natomiast w tabeli poniżej zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 19).



**Tabela 19.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Typ badania	INT/ dawka	N	Wiek (lat)	K/M (%)	Wcześniejsza terapia (%)	Nefrektomia (%)	Jadad
CheckMate 025	RCT, OL	NVB 3mg/kg EOT <i>i.v.</i>	410	62 [23-88]	23/77	sunitynib (60) pazopanib (29) aksytynib (12)	89	3/5
		EVE 10mg QD <i>p.o.</i>	411	62 [18-86]	26/74	sunitynib (59) pazopanib (32) aksytynib (12)	87	

## 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 6.1. Analiza skuteczności klinicznej dla porównania NVB względem EVE

#### 6.1.1. Przeżycie całkowite

Wyniki uzyskane w populacji ogólnej badania (populacja ITT) wskazują, iż NVB w porównaniu z EVE w istotny statystycznie sposób **wydłuża przeżycie całkowite i redukuje hazard względny dla zgonu (HR = 0,73 [0,57; 0,93]; Tabela 20)**, co oznacza, iż w badanym okresie czasu wśród pacjentów leczonych niwolumabem **ryzyko wystąpienia zgonu jest o 27% niższe** od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych ewerolimusem. Odsetek zgonów w ciągu okresu obserwacji był znamienne statystycznie niższy w grupie otrzymującej NVB w porównaniu z ramieniem EVE (RB = 0,85 [0,74; 0,98]; Tabela 21).

Wyniki uzyskane w populacji zbliżonej do zdefiniowanej we wniosku refundacyjnym, tj. w predefiniowanej zgodnie z protokołem podgrupie chorych leczonych uprzednio z wykorzystaniem tylko jednej terapii antyangiogennej były tożsame z rezultatami uzyskanymi na podstawie analizy opartej na pełnej publikacji i wskazywały na znamienne statystycznie przewagę NVB nad EVE w odniesieniu do OS (**HR = 0,71 [0,56; 0,90]; Tabela 20 oraz Tabela 21**), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NVB w badanym okresie czasu **ryzyko wystąpienia zgonu jest o 29% niższe** od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych EVE.

Tabela 20.  
Przeżycie całkowite dla porównania NVB vs EVE

Punkt końcowy	Podgrupa	NVB		EVE		HR [95% CI]	P	G
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
OS [miesiące]	Populacja łączna	410	25,0 [21,8; NR]	411	19,6 [17,6; 23,1]	0,73 [0,57; 0,93] <sup>a</sup>	0,002 <sup>ac</sup>	W
	1 uprzednia terapia antyangiogenna	294	bd	297	Bd	0,76 [0,62; 0,92] <sup>b</sup>	bd	
						0,71 [0,56; 0,90] <sup>b</sup>	bd	

a) wynik uzyskany na podstawie analizy regresji Coxa ze stratyfikacją,

b) wynik uzyskany na podstawie analizy regresji Coxa bez stratyfikacji,

c) poziom istotności statystycznej dla OS w niniejszej analizie śródkresowej wynosił p=0,0148;

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

W - wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE (G).

**Tabela 21.**  
Ryzyko zgonu dla porównania NVB vs EVE

Punkt końcowy	Podgrupa	OI [mies.]	NVB		EVE		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Zgon	Populacja łączna	min. 14	183/410 (45)	215/411 (52)	<b>0,85 [0,74; 0,98]</b>	<b>14 [7; 117]</b>	W		
	1 uprzednia terapia antyangiogenna		128/294 (44)	158/297 (53)	<b>0,82 [0,69; 0,97]</b>	<b>11 [6; 61]</b>	W		

W - wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE

### 6.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

NVB w porównaniu z EVE charakteryzował się dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, zdefiniowanym jako czas do zgonu lub wystąpienia pierwszej, udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST (Dla NVB uzyskano medianę PFS 4,6 mies., zaś dla EVE 4,4 mies.), przy czym zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej w ramach analizy podstawowej obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (HR = 0,88 [0,75; 1,03]; Tabela 22).

Przy interpretacji uzyskanego wyniku należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immunoonkologicznych. Interwencje te mogą charakteryzować się wydłużonym czasem do pojawienia mierzalnej odpowiedzi, a także mogą indukować wzmożoną odpowiedź immunologiczną objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, które według tradycyjnych kryteriów oceny odpowiedzi (RECIST) mogą być nieprawidłowo oceniane jako progresja choroby (Rozdz 0). [45]

Przeprowadzona *post hoc* analiza wrażliwości wykazała, iż NVB w porównaniu z EVE w sposób istotny statystycznie wydłużał PFS w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu (**HR = 0,64 [0,47; 0,88]**; Tabela 22).

Ryzyko progresji lub zgonu w populacji ogólnej w trakcie całego okresu obserwacji było porównywalne pomiędzy grupami (RR = 0,99 [0,92; 1,06]; Tabela 23).

**Tabela 22.**  
Wyniki analizy kliniczne dla porównania NVB vs EVE w odniesieniu do PFS

Punkt końcowy	NVB		EVE		HR [95% CI]	p	GRADE
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
PFS [miesiące] analiza podstawowa	410	4,6 [3,7; 5,4]	411	4,4 [3,7; 5,5]	0,88 [0,75; 1,03]	0,11	Ś
PFS [miesiące] analiza wrażliwości <sup>a</sup>	145	15,6 [11,8; 19,6]	129	11,7 [10,9; 14,7]	<b>0,64 [0,47; 0,88]</b>	IS	Ś

Ś - średnia ocena wiarygodności w skali GRADE

a) analiza wrażliwości dla pacjentów, którzy po 6 miesiącach terapii nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu

**Tabela 23.**  
Ryzyko progresji lub zgonu dla porównania NVB vs EVE

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB	EVE	RB [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
		n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek PFS	min. 14	318/410 (78)	322/411 (78)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,01 [-0,06; 0,05]	Ś

Ś - średnia ocena wiarygodności w skali GRADE

### 6.1.3. Najlepsza odpowiedź na leczenie

NVB w porównaniu z EVE w istotny statystycznie sposób **zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)** (RB = 4,69 [3,02; 7,28]). Wyższą korzyść NVB nad EVE wykazano także w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) będącej składową ORR (RB = 4,96 [3,13; 7,87]). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie do liczby pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie. Stabilizację choroby zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych EVE (RR = 0,62 [0,53; 0,73]). Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był wyższy w grupie NVB (Tabela 24), przy czym przy interpretacji tego wyniku należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immuno-onkologicznych mogących indukować wzmożoną odpowiedź immunologiczną, objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza, wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, a nie rzeczywistej progresji guza (Rozdz 0). [45]

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,5 mies. w grupie badanej oraz 3,7 mies. w grupie kontrolnej, natomiast medianę czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w obu grupach oszacowano na 12 miesięcy. W odnalezionej publikacji nie przedstawiono jednak wyników porównania statystycznego pomiędzy grupami dla wymienionych punktów końcowych (Tabela 25).

**Tabela 24.**  
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenia dla porównania NVB vs EVE

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB	EVE	RB/RR/OR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p	G
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Odpowiedź obiektywna (ORR)	min. 14	103/410 (25)	22/411 (5)	<b>OR = 5,98 [3,68; 9,72]<sup>a</sup></b> <b>RB = 4,69 [3,02; 7,28]</b>	<b>NNT = 6 [5; 7]</b>	<0,001 <sup>a</sup>	
Odpowiedź całkowita (CR)		4/410 (1)	2/411 (<1)	RB = 2,00 [0,37; 10,89]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Odpowiedź częściowa (PR)		99/410 (24)	20/411 (5)	<b>RB = 4,96 [3,13; 7,87]</b>	<b>NNT = 6 [5; 7]</b>	bd	W
Stabilna choroba		141/410 (34)	227/411 (55)	<b>RB = 0,62 [0,53; 0,73]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	bd	W
Progresja choroby		143/410 (35)	114/411 (28)	<b>RR = 1,26 [1,02; 1,54]</b>	<b>NNH = 14 [7; 122]</b>	bd	W

a) wartości raportowane w publikacji; W - wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE (G)

**Tabela 25.**  
**Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania NVB vs EVE**

Punkt końcowy	NVB		EVE	
	N	Mediana [zakres]	N	Mediana [zakres]
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie [miesiące]	103	3,5 [1,4–24,8]	22	3,7 [1,5–11,2]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [miesiące] <sup>a</sup>	103	12,0 [0,0–27,6]	22	12,0 [0,0–22,2]

a) u pacjentów, u których nie wystąpiła progresja lub zgon, czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do czasu ucięcia.

#### 6.1.4. Jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

### 6.1.5. Kontynuacja i przerwanie terapii

W grupie pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (406/410 w ramieniu NVB oraz 397/411 w grupie EVE), odsetek chorych kontynuujących leczenie w momencie zbierania danych do analizy śródkresowej był wyższy w ramieniu NVB niż w ramieniu EVE (RB = 2,34 [1,54; 3,56]) (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
**Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania NVB vs EVE w populacji mITT**

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB	EVE	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Pacjenci kontynuujący terapię <sup>a</sup>	min. 14	67/406 (17)	28/397 (7)	<b>2,34 [1,54; 3,56]</b>	<b>11 [8; 20]</b>	W

W - wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE

W ramieniu NVB w porównaniu z grupą EVE odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania leczenia ogółem (RR = 0,90 [0,85; 0,95]), w tym także z powodu toksyczności leku (RR = 0,65 [0,43; 0,97]) oraz na prośbę pacjenta (RR = 0,35 [0,13; 0,96]). Różnice pomiędzy grupami odnośnie do przerwania terapii z innych przyczyn nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
**Przerwanie terapii dla porównania NVB vs EVE w populacji mITT**

Przyczyna przerwania terapii	OI [mies.]	NVB	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Ogółem	min. 14	339/406 (83)	369/397 (93)	<b>0,90 [0,85; 0,95]</b>	<b>NNT = 11 [8; 20]</b>	W
Toksyczność leku		35/406 (9)	53/397 (13)	<b>0,65 [0,43; 0,97]</b>	<b>NNT = 22 [12; 244]</b>	W
Prośba o przerwanie leczenia		5/406 (1)	14/397 (4)	<b>0,35 [0,13; 0,96]</b>	<b>NNT = 44 [23; 535]</b>	W
Progresja choroby		285/406 (70)	273/397 (69)	1,02 [0,93; 1,12]	0,01 [-0,05; 0,08]	Ś
AE uznane za niezwiązane z leczeniem		9/406 (2)	14/397 (4)	0,63 [0,28; 1,44]	-0,01 [-0,04; 0,01]	Ś
Inne		5/406 (1)	11/397 (3)	0,44 [0,16; 1,27]	-0,02 [-0,03; 0,004]	Ś

## 6.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania NVB względem EVE

### 6.2.1. AE uznane za związane z leczeniem

Stosowanie NVB w porównaniu z EVE związane było ze znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (TRAE) (RR = 0,89 [0,84; 0,95]), w tym epizodów o nasileniu stopnia 3. lub 4., które odnotowano odpowiednio w 19% dla NVB oraz 37% dla EVE (RR = 0,51 [0,40; 0,65]), oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii (RR = 0,58 [0,38; 0,89]) (Tabela 29).

W trakcie badania stwierdzono dwa przypadki zgonów związanych z przyjmowanym leczeniem, które wystąpiły u pacjentów przyjmujących EVE (Tabela 29).

Tabela 29.  
AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania NVB vs ETA

Punkt końcowy	NVB	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	G
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
TRAE ogółem	319/406 (79)	349/397 (88)	<b>0,89 [0,84; 0,95]</b>	<b>NNT = 11 [7; 24]</b>	W
TRAE stopnia 3. lub 4.	76/406 (19)	145/397 (37)	<b>0,51 [0,40; 0,65]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	W
TRAE przerwanie terapii	31/406 (8)	52/397 (13)	<b>0,58 [0,38; 0,89]</b>	<b>NNT =19 [11; 80]</b>	W
TRAE zgon	0/406 (0)	2/397 (1)	0,20 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,01; 0,003]	Ś

W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzeń wykazano, że NVB charakteryzuje się niższym od EVE ryzykiem wystąpienia szeregu TRAE, w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, spadku apetytu, wysypki, zaburzenia smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc, zapalenia śluzówki. Ponadto, pacjenci otrzymujący NVB w porównaniu z osobami leczonymi EVE rzadziej raportowali niektóre TRAE stopnia 3. lub 4., w tym: anemię, hiperglikemię, hipertriglicydemię, zapalenie jamy ustnej i zapalenie śluzówki (Tabela 30).

Tabela 30.  
AE związane z leczeniem (TRAE) z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB vs ETA

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia</b>						
Anemia		32/406 (8)	94/397 (24)	<b>0,33 [0,23; 0,49]</b>	<b>NNT = 7 [5; 10]</b>	W
Biegunka		50/406 (12)	84/397 (21)	<b>0,58 [0,42; 0,80]</b>	<b>NNT = 12 [8; 27]</b>	W
Duszności		30/406 (7)	51/397 (13)	<b>0,58 [0,37; 0,88]</b>	<b>NNT = 19 [11; 78]</b>	W
Hiperglikemia		9/406 (2)	46/397 (12)	<b>0,19 [0,09; 0,39]</b>	<b>NNT = 11 [8; 17]</b>	W
Hipertryglicydemia		5/406 (1)	64/397 (16)	<b>0,08 [0,03; 0,19]</b>	<b>NNT = 7 [6; 9]</b>	W
Kaszel		36/406 (9)	77/397 (19)	<b>0,46 [0,32; 0,66]</b>	<b>NNT = 10 [7; 18]</b>	W
Krwawienie z nosa		3/406 (1)	41/397 (10)	<b>0,07 [0,02; 0,23]</b>	<b>NNT = 11 [8; 16]</b>	W
Nudności		57/406 (14)	66/397 (17)	0,84 [0,61; 1,17]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś
Obrzęk obwodowy	min. 14	17/406 (4)	56/397 (14)	<b>0,30 [0,18; 0,50]</b>	<b>NNT = 11 [8; 17]</b>	W
Obniżony apetyt		48/406 (12)	82/397 (21)	<b>0,57 [0,41; 0,79]</b>	<b>NNT = 12 [8; 27]</b>	W
Świąd		57/406 (14)	39/397 (10)	1,43 [0,97; 2,10]	0,04 [-0,003; 0,09]	Ś
Wysypka		41/406 (10)	79/397 (20)	<b>0,51 [0,36; 0,72]</b>	<b>NNT = 11 [7; 21]</b>	W
Zaburzenia smaku		11/406 (3)	51/397 (13)	<b>0,21 [0,11; 0,40]</b>	<b>NNT = 10 [8; 16]</b>	W
Zapalenie jamy ustnej		8/406 (2)	117/397 (29)	<b>0,07 [0,03; 0,14]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	W
Zapalenie płuc		16/406 (4)	58/397 (15)	<b>0,27 [0,16; 0,46]</b>	<b>NNT = 10 [7; 15]</b>	W
Zapalenie śluzówki		11/406 (3)	75/397 (19)	<b>0,14 [0,08; 0,27]</b>	<b>NNT = 7 [5; 9]</b>	W
Zmęczenie		134/406 (33)	134/397 (34)	0,98 [0,80; 1,19]	-0,01 [-0,07; 0,06]	Ś



Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4.</b>						
<b>Anemia</b>		7/406 (2)	31/397 (8)	<b>0,22 [0,10; 0,50]</b>	<b>NNT = 17 [12; 32]</b>	W
<b>Biegunka</b>		5/406 (1)	5/397 (1)	0,98 [0,29; 3,35]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	Ś
<b>Duszności</b>		3/406 (1)	2/397 (1)	1,47 [0,25; 8,73]	0,002 [-0,01; 0,01]	Ś
<b>Hiperglikemia</b>		5/406 (1)	15/397 (4)	<b>0,33 [0,12; 0,89]</b>	<b>NNT = 40 [22; 260]</b>	W
<b>Hipertryglicerydemia</b>		0/406 (0)	20/397 (5)	<b>0,02 [0,001; 0,39]</b>	<b>NNT = 20 [14; 36]</b>	W
<b>Kaszel</b>		0/406 (0)	0/397 (0)	0 vs 0	0 vs 0	N
<b>Krwawienie z nosa</b>		0/406 (0)	0/397 (0)	0 vs 0	0 vs 0	N
<b>Nudności</b>		1/406 (<1)	3/397 (1)	0,33 [0,03; 3,12]	-0,01 [-0,01; 0,005]	Ś
<b>Obrzęk obwodowy</b>	min. 14	0/406 (0)	2/397 (1)	0,20 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,01; 0,003]	Ś
<b>Obniżony apetytu</b>		2/406 (<1)	4/397 (1)	0,49 [0,09; 2,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]	Ś
<b>Świąd</b>		0/406 (0)	0/397 (0)	0 vs 0	0 vs 0	N
<b>Wysypka</b>		2/406 (<1)	3/397 (1)	0,65 [0,11; 3,88]	-0,003 [-0,01; 0,01]	Ś
<b>Zaburzenia smaku</b>		0/406 (0)	0/397 (0)	0 vs 0	0 vs 0	N
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>		0/406 (0)	17/397 (4)	<b>0,03 [0,00; 0,46]</b>	<b>NNT = 24 [16; 45]</b>	W
<b>Zapalenie płuc</b>		6/406 (1)	11/397 (3)	0,53 [0,20; 1,43]	-0,01 [-0,03; 0,01]	Ś
<b>Zapalenie śluzówki</b>		0/406 (0)	12/397 (3)	<b>0,04 [0,002; 0,66]</b>	<b>NNT = 34 [21; 79]</b>	W
<b>Zmęczenie</b>		10/406 (2)	11/397 (3)	0,89 [0,38; 2,07]	-0,003 [-0,03; 0,02]	Ś

### 6.2.2. AE bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem

Stosowanie NVB w porównaniu z EVE związane było z porównywalnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 1,02 [0,997; 1,05]), w tym epizodów o nasileniu stopnia 3. lub 4. (RR = 0,90 [0,80; 1,01]) oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii (RR = 0,85 [0,63; 1,15]). Ciężkie działania niepożądane (SAE) wystąpiły u 47% pacjentów w grupie NVB, z czego najczęściej raportowano przypadki ostrego uszkodzenia nerek, wysięku opłucnowego, zapalenia płuc, biegunki i hiperkalcemii (wszystkie u co najmniej 2% pacjentów). Nie raportowano natomiast danych odnośnie do ryzyka SAE w grupie EVE (Tabela 31).

Ryzyko wystąpienia zgonu ogółem, w tym zgonu występującego w trakcie terapii lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku było znamienne wyższe w grupie EVE niż w grupie NVB (RR = 0,55 [0,32; 0,94]) (Tabela 31).

Tabela 31.  
AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania NVB vs ETA

Punkt końcowy	NVB	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	G
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AE ogółem	398/406 (98)	381/397 (96)	1,02 [0,997; 1,05]	0,02 [-0,003; 0,04]	Ś
AE ogółem stopnia 3–4.	227/406 (56)	246/397 (62)	0,90 [0,80; 1,01]	-0,06 [-0,13; 0,01]	Ś
SAE ogółem	191/406 (47)	bd	bd	bd	bN
Przerwanie terapii	65/406 (16)	75/397 (19)	0,85 [0,63; 1,15]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś
Zgon w trakcie leczenia lub wciągu 30 dni od ostatniej dawki leku	19/406 (5)	34/397 (9)	<b>0,55 [0,32; 0,94]</b>	<b>NNT = 26 [14; 223]</b>	Ś

W analizie uwzględniającej rodzaj działań niepożądanych wykazano, że NVB charakteryzuje się niższym od EVE ryzykiem wystąpienia biegunki, zmniejszenia apetytu oraz wysypki bez względu na stopień ich nasilenia. Z kolei, wyższy odsetek osób w grupie NVB niż EVE raportował ból stawów i infekcje górnych dróg oddechowych. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Zdarzenia o nasileniu stopnia 3/4. występowały u porównywalnego odsetka chorych w obu badanych grupach (Tabela 32).

Tabela 32.  
AE bez względu na związek z leczeniem z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB vs ETA

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB*	EVE*	RR [95% CI]*	RD/NNT [95%CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia</b>						
Astenia <sup>a</sup>		227/406 (56)	226/397 (57)	0,98 [0,87; 1,11]	-0,01 [-0,08; 0,06]	W
Gorączka		69/406 (17)	79/397 (20)	0,85 [0,64; 1,14]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś
Mokry kaszel		138/406 (34)	151/397 (38)	0,89 [0,74; 1,08]	-0,04 [-0,11; 0,03]	Ś
Duszność wysiłkowa		110/406 (27)	123/397 (31)	0,87 [0,70; 1,09]	-0,04 [-0,10; 0,02]	Ś
Infekcje górnych dróg oddechowych <sup>b</sup>		73/406 (18)	44/397 (11)	<b>1,62 [1,15; 2,30]</b>	<b>NNH = 14 [8; 48]</b>	W
Nudności		114/406 (28)	115/397 (29)	0,97 [0,78; 1,21]	-0,01 [-0,07; 0,05]	W
Biegunka <sup>c</sup>	min. 14	102/406 (25)	127/397 (32)	<b>0,79 [0,63; 0,98]</b>	<b>NNT = 15 [8; 158]</b>	W
Zaparcia		93/406 (23)	71/397 (18)	1,28 [0,97; 1,69]	0,05 [-0,01; 0,11]	Ś
Wymioty		65/406 (16)	64/397 (16)	0,99 [0,72; 1,36]	-0,001 [-0,05; 0,05]	Ś
Wysypka <sup>d</sup>		114/406 (28)	143/397 (36)	<b>0,78 [0,64; 0,96]</b>	<b>NNT = 13 [7; 67]</b>	W
Świąd		77/406 (19)	56/397 (14)	1,34 [0,98; 1,84]	0,05 [-0,003; 0,10]	Ś
Zmniejszenie apetytu		93/406 (23)	119/397 (30)	<b>0,76 [0,61; 0,97]</b>	<b>NNT = 15 [8; 102]</b>	W
Ból stawów		81/406 (20)	56/397 (14)	<b>1,41 [1,04; 1,93]</b>	<b>NNH = 16 [9; 150]</b>	W
Ból pleców		85/406 (21)	64/397 (16)	1,30 [0,97; 1,74]	0,05 [-0,01; 0,10]	Ś

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB*	EVE*	RR [95% CI]*	RD/NNT [95%CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4.</b>						
Astenia <sup>a</sup>		24/406 (6)	28/397 (7)	0,84 [0,49; 1,42]	-0,01 [-0,05; 0,02]	Ś
Gorączka		3/406 (1)	3/397 (1)	0,98 [0,20; 4,82]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś
Mokry kaszel		0/406 (0)	2/397 (1)	0,20 [0,01; 4,06]	-0,01 [-0,01; 0,003]	Ś
Duszność wysiłkowa		12/406 (3)	8/397 (2)	1,47 [0,61; 3,55]	0,01 [-0,01; 0,03]	Ś
Infekcje górnych dróg oddechowych <sup>b</sup>		0/406 (0)	0/397 (0)	0 vs 0	0 vs 0	N
Nudności		2/406 (<1)	4/397 (1)	0,49 [0,09; 2,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]	Ś
Biegunka <sup>c</sup>	min. 14	9/406 (2)	7/397 (2)	1,26 [0,47; 3,34]	0,005 [-0,01; 0,02]	Ś
Zaparcia		2/406 (<1)	2/397 (1)	0,98 [0,14; 6,91]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	Ś
Wymioty		2/406 (<1)	2/397 (1)	0,98 [0,14; 6,91]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	Ś
Wysypka <sup>d</sup>		6/406 (1)	4/397 (1)	1,47 [0,42; 5,16]	0,005 [-0,01; 0,02]	Ś
Świąd		0/406 (0)	0/397 (0)	0 vs 0	0 vs 0	N
Zmniejszenie apetytu		5/406 (1)	6/397 (2)	0,81 [0,25; 2,65]	-0,003 [-0,02; 0,01]	Ś
Ból stawów		4/406 (1)	2/397 (1)	1,96 [0,36; 10,62]	0,005 [-0,01; 0,02]	Ś
Ból pleców		14/406 (3)	11/397 (3)	1,24 [0,57; 2,71]	0,01 [-0,02; 0,03]	Ś

\* wyniki obliczone na podstawie zaokrąglonych wartości odnoszących się do odsetka chorych ze zdarzeniem raportowanych przez FDA,

a) W tym astenia, zmęczenie, zmniejszona aktywność, złe samopoczucie;

b) W tym zapalenie zatok, zapalenie krtani, infekcja wirusowa;

c) W tym zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, niezżyt żołądka i jelit;

d) W tym zapalenie skóry, trądzik, wysypka rumieniowa, wysypka ogółem, wysypka plamista, wysypka grudkowata, swędząca wysypka, rumień i rumień wielopostaciowy

Wyniki odnoszące się do nieprawidłowości oznaczeń laboratoryjnych przedstawiono dla pacjentów, u których wyjściowe wartości poszczególnych parametrów mieściły się w granicach normy. Dlatego też w zależności od rodzaju oznaczenia w grupie otrzymującej NVB oceniano 259-401 pacjentów, natomiast w grupie EVE 257-376 pacjentów. Z uwagi na fakt, iż całkowita liczba pacjentów w obu ramionach różniła się w zależności od rodzaju przeprowadzanego testu i nie została w sposób szczegółowy raportowana, przeprowadzenie porównania statystycznego uznano za niewłaściwe. Niemniej w grupie EVE stwierdzono wyższy odsetek pacjentów z anemią, limfopenią i podwyższonym poziomem lipidów (triglicerydy, cholesterol) zarówno ogółem, jak i w stopniu nasilenia 3/4. Z kolei ryzyko hiponatremii, hiperkaliemii i hiperkalcemii było wyższe w grupie otrzymującej NVB (Tabela 33).

Tabela 33.

Ryzyko nieprawidłowych oznaczeń laboratoryjnych bez względu na związek z leczeniem z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB vs ETA

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
<b>Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia</b>						
Limfopenia	min. 14	(42)	(53)	bd	bd	bN
Anemia		(39)	(69)	bd	bd	bN

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB	EVE	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Podwyższona kreatynina		(42)	(45)	bd	bd	bN
Podwyższony AST		(33)	(39)	bd	bd	bN
Podwyższona fosfataza alkaliczna		(32)	(32)	bd	bd	bN
Hiponatremia		(32)	(26)	bd	bd	bN
Hiperkaliemia		(30)	(20)	bd	bd	bN
Hipokalcemia		(23)	(26)	bd	bd	bN
Podwyższony ALT		(22)	(31)	bd	bd	bN
Hiperkalcemia		(19)	(6)	bd	bd	bN
Podwyższone tryglicerydy		(32)	(67)	bd	bd	bN
Podwyższony cholesterol		(21)	(55)	bd	bd	bN
<b>Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4.</b>						
Limfopenia		(6)	(11)	bd	bd	bN
Anemia		(8)	(16)	bd	bd	bN
Podwyższona kreatynina		(2)	(1,6)	bd	bd	bN
Podwyższony AST		(2,8)	(1,6)	bd	bd	bN
Podwyższona fosfataza alkaliczna		(2,3)	(0,8)	bd	bd	bN
Hiponatremia	min. 14	(7)	(6)	bd	bd	bN
Hiperkaliemia		(4)	(2,1)	bd	bd	bN
Hipokalcemia		(0,9)	(1,3)	bd	bd	bN
Podwyższony ALT		(3,2)	(0,8)	bd	bd	bN
Hiperkalcemia		(3,2)	(0,3)	bd	bd	bN
Podwyższone tryglicerydy		(1,5)	(11)	bd	bd	bN
Podwyższony cholesterol		(0,3)	(1,4)	bd	bd	bN

## 7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (preparat Opdivo) oraz ewerolimusu (preparat Afinitor) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

#### 7.1.1. Niwolumab (Opdivo)

W bazie FDA – MedWatch odnaleziono informacje o przypadkach potencjalnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym których wystąpienie zaobserwowano podczas stosowania produktu Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Zdarzenia te obejmowały przypadki:

- zapalenia mózgu, które wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów przyjmujących OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach badań klinicznych. W przypadku wystąpienia oznak ze strony układu nerwowego w trakcie leczenia, rekomenduje się wstrzymanie terapii i przeprowadzenie badań w celu określenia czynnika etiologicznego. Terapię OPDIVO należy zaprzestać w przypadku potwierdzenia zapalenia mózgu o podłożu immunologicznym.
- zapalenia płuc, w tym śródmiąższowego zapalenia płuc - zaobserwowano pojedyncze przypadki zgonów z powodu zapalenia płuc o podłożu immunologicznym.
- zapalenia jelita grubego w połączeniu z biegunką - terapię lekiem Opdivo należy bezterminowo przerwać w przypadku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu epizodów zapalenia jelita grubego lub w przypadku wystąpienia nawrotów po ponownym włączeniu leku.
- endokrynopatii - zaobserwowane w badaniach klinicznych zdarzenia obejmowały: zapalenie przysadki mózgowej, niedoczynność tarczycy oraz nadnerczy. Pacjentów otrzymujących lek Opdivo należy monitorować pod kątem oznak niewydolności nadnerczy w trakcie i po zakończeniu terapii.

- wysypki - pacjentów otrzymujących lek Opdivo należy monitorować pod kątem oznak wysypki. W przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki (stopnia 3) należy czasowo przerwać podawanie leku a w przypadku zdarzeń zagrażających życiu stopnia 4. całkowicie zaprzestać leczenia. Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Powinni otrzymywać terapię kortykosteroidami.
- innych zdarzeń o podłożu immunologicznym, których ryzyko wystąpienia nie przekraczało 1%, w tym: zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia trzustki, niedowładu nerwów twarzowych i odwodzących, demielinizacji, zespołu bólu wielomięśniowego, autoimmunologicznej neuropatii, zespołu Guillain-Barré, i niedoczynności przysadki. [88, 89]

Dodatkowo, FDA raportowała również przypadki ciężkich reakcji na wlew leku podawanego w monoterapii z ryzykiem <1%. Zdarzenia w 2. stopniu nasilenia występowały u 1% chorych otrzymujących Opdivo w monoterapii oraz u 3,2% chorych otrzymujących lek w skojarzeniu z ipilimumabem. Podawanie leku należy zaprzestać w przypadku wystąpienia zdarzeń o charakterze ciężkim lub zagrażających życiu, natomiast w przypadku zaistnienia epizodów łagodnych do umiarkowanych rekomenduje się przerwanie lub spowolnienie wlewu. [88, 89]

Lek Opdivo może powodować uszkodzenia płodu, dlatego też zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym stosujących Opdivo. Obserwowano również komplikacje u chorych otrzymujących allogeniczne przeszczepy komórek macierzystych hematopoezy przyjmujących wcześniej lek Opdivo, obejmujące ostrą i nadostrą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi, chorobę zakrzepową żył wątrobowych, w tym także epizody prowadzące do zgonu. Z tego powodu zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów otrzymujących przeszczep po terapii Opdivo, pod kątem wymienionych zagrożeń. [88, 89]

Informacje o powyższych, a także o innych zdarzeniach niepożądanych, zaobserwowanych w trakcie podawania produktu Opdivo oraz o sposobach postępowania w razie ich zaistnienia zostały przedstawione w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego Opdivo opracowanych przez EMA oraz FDA. Informacje te zostały zaprezentowane w Rozdz. 7.2. [32, 77, 89]

Na stronach MHRA oraz URPL nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących stosowanie produktu leczniczego Opdivo.

### 7.1.2. Ewerolimus (Afinitor)

W bazie FDA odnaleziono zawiadomienie o wystąpieniu obrzęku naczynioworuchowego u pacjentów leczonych preparatem Afinitor oraz stosujących dodatkowo leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi). W nawiązaniu do opublikowanego komunikatu, FDA przestrzega, iż pacjenci stosujący leki z grupy inhibitorów ACEi są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioworuchowego. [90] Dodatkowo na stronie FDA odnaleziono komunikaty odnośnie do wystąpienia zakażeń pneumocytozowych (*Pneumocystis Jiroveci* Pneumonia, PJP) u pacjentów

leczonych preparatem ewerolimus. Co więcej FDA informuje, iż ewerolimus opóźnia gojenie się ran oraz zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań związanych z gojeniem ran. [91] Ewerolimus posiada działanie teratogenne, dlatego lek ten nie może być stosowany u kobiet w ciąży lub planujących ciążę. W trakcie terapii ewerolimusem oraz do 8 tygodni po jej zakończeniu należy stosować antykoncepcję. [91] W dniu 15.08.2014 ulotka preparatu Afinitor (ewerolimus) została zaktualizowana o informacje odnośnie do wystąpienia przypadków uszkodzenia nerek (w tym ostrego uszkodzenia nerek). [91]

Ponadto, na stronie MHRA dostępne jest zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach „Programu Żółtych Kart” (ang. „Yellow Card Scheme”), za pośrednictwem którego możliwe jest zgłoszenie zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z otrzymywaną terapią. [92] Zdarzenia mogą być zgłaszane zarówno przez pracowników Służby Zdrowia, jak i pacjentów. W raporcie dotyczącym ewerolimusu (preparaty Afinitor, Certican, Votubia) w okresie od 01.07.1963 roku do 04.03.2016 roku zgłoszono 1221 reakcji niepożądanych (w 317 nadesłanych raportach), spośród których 53 zostało zakończonych zgonem na skutek: migotania przedsionków (1), biegunki (1), krwotoku jelita cienkiego (1), nagłego zgonu (9), nieprawidłowych szmerów oddechowych (1), progresji choroby (2), zakażenia żołądka i jelit wywołanego norowirusem (1), zapalenia płuc (3), sepsy (1), posocznicy moczowej (1), hipoglikemii (1), raka nadnerczy (3), neuroendokrynnego nowotworu trzustki (2), przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (1), progresji nowotworu złośliwego (12), nowotworu metastatycznego (1), zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (1), zaawansowanego raka nerki (1), ostrego uszkodzenia nerek (4), niewydolności nerek (1), duszności (1), świszczącego oddechu (1), kaszlu (1), śródmiąższowego zapalenia płuc (1), zatorowości płucnej (1), niewydolności układu oddechowego (2). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z terapią było 207 zdarzeń związanych z układem oddechowym (w tym 11 zgonów) obejmujących zaburzenia oddychania, niedotlenienie, kaszel, zapalenie górnych dróg oddechowych, choroby oskrzeli, choroby krtani, choroby gardła, choroby płuc, krwawienie z nosa oraz ogólne objawy podmiotowe i przedmiotowe. Z kolei zdarzeniami najczęściej prowadzącymi do śmierci były nowotwory odpowiedzialne za 21 zgonów, w tym 2 z powodu raka nerki, 2 trzustki, 3 nadnerczy i 12 nieokreślonych. [92] Szczegółowe dane raportowane przez MHRA umieszczono w Tabeli 34.

**Tabela 34.**  
Zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego ewerolimusu na podstawie Żółtych Kart z dnia 07 marca 2016 roku ze strony MHRA

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Zdarzenia niepożądane	
	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia krwi	19	0
Zaburzenia serca	16	1
Zaburzenia endokrynologiczne	3	0
Zaburzenia oka	12	0
Zaburzenia żołądka i jelit	141	2
Zaburzenia ogólne	169	12
Zaburzenia wątrobowe	9	0

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Zdarzenia niepożądane	
	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia układu immunologicznego	5	0
Zakażenia	67	6
Urazy	19	0
Badania diagnostyczne	130	0
Zaburzenia metaboliczne	36	1
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	19	0
Nowotwory	121	21
Zaburzenia układu nerwowego	58	0
Zaburzenia psychiczne	19	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	43	5
Choroby układu rozrodczego i piersi	2	0
Zaburzenia układu oddechowego	207	11
Choroby skóry	116	0
Uwarunkowania społeczne	1	0
Zaburzenia układu naczyniowego	9	0
<b>Całkowita liczba reakcji</b>	<b>1221</b>	<b>59</b>
<b>Całkowita liczba zgłoszeń śmiertelnych AEs</b>	<b>x</b>	<b>53</b>
<b>Całkowita zgłoszeń AEs</b>	<b>317</b>	<b>X</b>

## 7.2. Ostrzeżenia opisane w charakterystykach produktów leczniczych

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia, które zaobserwowano u pacjentów przyjmujących NVB oraz EVE, opisane w odpowiednich ChPL w sekcjach dotyczących specjalnych ostrzeżeń oraz środków ostrożności wraz z zaleceniami dotyczącymi dalszego postępowania w przypadku ich stwierdzenia (Tabela 35).

Tabela 35.  
Zestawienie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania preparatów Opdivo (niwolumab) i Afinitor (ewerolimus)

Działanie niepożądane	Raportowane zdarzenia i ich ciężkość	Postępowanie/ Modyfikacja leczenia
<b>Niwolumab</b>		
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO



Działanie niepożądane	Raportowane zdarzenia i ich ciężkość	Postępowanie/ Modyfikacja leczenia
<b>Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego</b>	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego</b>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego</b>	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu, kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego</b>	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolność kory nadnerczy stopnia 2., cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować stosowanie produktu OPDIVO wraz z hormonalną terapią zastępczą, do czasu gdy nie występują objawy.
	Niedoczynność i nadczynność tarczycy stopnia 4., niedoczynność przysadki stopnia 4., niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Wysypka pochodzenia immunologicznego</b>	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Inne zdarzenia o podłożu immunologicznym</b>	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Zapalenie mózgu</b>	Nowe oznaki ze strony układu nerwowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO
	Potwierdzenie zapalenia mózgu o podłożu immunologicznym	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Reakcje na wlew leku</b>	Stopień 3. i 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
	Stopień <3.	Przerwać lub spowolnić infuzję leku
<b>Ewerolimus</b>		
<b>Nieinfekcyjne zapalenie płuc</b>	Zapalenie płuc z nielicznymi objawami klinicznymi lub bez objawów	Kontynuacja leczenia bez konieczności zmiany dawkowania

Działanie niepożądane	Raportowane zdarzenia i ich ciężkość	Postępowanie/ Modyfikacja leczenia
	Zapalenie płuc z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi (stopień 2. lub 3.)	Podawanie kortykosteroidów, aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych. Należy wówczas rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc
<b>Zakażenia</b>	Zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe	Przed rozpoczęciem leczenia całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. W przypadku rozpoznania zakażenia w trakcie terapii wstrzymać podawanie produktu Afinitor oraz natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie
	Inwazyjne zakażenie grzybicze	Natychmiast trwale odstawić produkt leczniczy Afinitor. Rozpocząć podawanie odpowiednich leków przeciwgrzybiczych
	Pneumocystozowe zapalenie płuc	U pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych należy rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc.
<b>Reakcje nadwrażliwości</b>	Anafilaksja, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy (m.in. obrzęk dróg oddechowych lub języka z lub bez zaburzeń oddychania)	Podawanie produktu leczniczego Afinitor jest przeciwwskazane. U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego
<b>Owrodzenie jamy ustnej</b>	Owrodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Zaleca się leczenie miejscowe. Należy unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol, nadtlarki, jod i wyciągi z tymianku, które mogą powodować zaostrzenie objawów. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego
<b>Niewydolność nerek</b>	niewydolności nerek, w tym ostra	Kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, mogące dodatkowo zaburzać czynność nerek
<b>Badania laboratoryjne</b>	Zwiększone stężenie kreatyniny, białkomocz	Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia monitorować stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy
	Hiperglikemia	Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia monitorować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Częstsza kontrolę poziomu glukozy w przypadku jednoczesnego stosowania leków zwiększających ryzyko hiperglikemii.
		Należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem leczenia.
	Dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia hipertriglicydemia	Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia monitorować stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi oraz wdrożyć odpowiednie leczenie
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilów i płytek krwi	Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia monitorować wyniki morfologii krwi
<b>Zaburzenia czynności wątroby</b>	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (skala Child-Pugh C)	Stosować wyłącznie gdy potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko
<b>Szczepienia</b>	Żywe szczepionki	Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Afinitor
<b>Nietolerancja laktozy</b>	Dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp), zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy	Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Afinitor

Działanie niepożądane	Raportowane zdarzenia i ich ciężkość	Postępowanie/ Modyfikacja leczenia
<b>Komplikacje związane z gojeniem się ran</b>	Utrudnione gojenie ran	Zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Afinitor w okresie okołoperacyjnym
<b>Interakcje</b>	Umiarkowane inhibitory i induktory CYP3A4 i/lub wielolekowej pompy glikoproteiny P	Rozważyć dostosowanie dawki w oparciu o przewidywane AUC
	Silne inhibitory CYP3A4	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Afinitor z silnymi inhibitorami
	Doustne substraty CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym	Zachować ostrożność, pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych swoistych dla doustnych substratów CYP3A4

## 8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, zidentyfikowano pięć opracowań opisanych jako przeglądy systematyczne dedykowane ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu zaawansowanego RCC:

- Aoun 2015 [93]
- Barbee 2015 [94]
- Minguet 2015 [95]
- Chen 2016 [96]
- Malouf 2016 [97]

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań (Tabela 36).

Tabela 36.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Badanie wtórne	Populacja docelowa	Oceniane interwencje	Metodyka	Liczba badań włączonych do przeglądu (N)	Główne wnioski
<b>Aoun 2015 [93]</b>	Pacjenci z zaawansowanym RCC wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii radykalnej lub systemowej	<b>Leki z grupy przeciwciał anty-PD-1 (w tym NVB) oraz inhibitorów antygenu 4 limfocytów Tc (CTLA-4)</b>	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, badania kliniczne, badania przeprowadzone metodą otwartej próby, badania podwójnie zaślepienie, badania jednoramienne</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> Pubmed, Cochrane (08.2015), dane konferencyjne (2013-2015), clinicaltrials.gov</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	15 (w tym 6 badań NVB)	<p>Obiecujące wyniki onkologiczne w leczeniu zaawansowanego RCC odnotowano dla <b>NVB</b> i AZB, które pozwalały uzyskać długotrwałą remisję u części pacjentów.</p> <p><b>NVB</b> prowadzi do poprawy przeżycia całkowitego. Zgodnie z wynikami badań mediana całkowitego przeżycia po terapii <b>NVB</b> wynosi &gt;22 miesiące, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia po roku oraz po 2 latach terapii wynosi odpowiednio 70% i 50%. Co więcej <b>NVB</b> w porównaniu z EVE u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej wydłuża przeżycie całkowite.</p> <p>Wstępne wyniki badań dotyczących terapii skojarzonej <b>NVB</b> lub atezolizumabu podawanych wraz z ipilimumabem lub terapią celowaną anti-VEGF wskazały na dodatkową poprawę PFS w porównaniu z monoterapią.</p>
<b>Berbee 2015 [94]</b>	Pacjenci ze złośliwym nowotworem, w tym RCC, czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC),	<b>Niwolumab (NVB)</b> Ipilimumab Pembrolizumab	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania prospektywne, opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed (01.01.1966–13.03.2015), osobiste pliki badaczy, doniesienia konferencyjne z European Society of Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology, referencje opracowań wtórnych, wytycznych klinicznych oraz ulotki leków (2005-2015).</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	61 (w tym 3 badania dotyczące NVB w RCC)	<p>W przeglądzie dokonano zestawienia jakościowego badań, natomiast nie przedstawiono syntezy wyników i wnioskowania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa NVB w terapii RCC. Na podstawie zebranych dowodów autorzy podkreślają jedynie, iż NVB stanowi terapię obiecującą w leczeniu zaawansowanego RCC.</p>

Badanie wtórne	Populacja docelowa	Oceniane interwencje	Metodyka	Liczba badań włączonych do przeglądu (N)	Główne wnioski
Minguet 2015 [95]	Pacjenci z zaawansowanym RCC	Leki z grupy TKI, inhibitorów mTOR, przeciwciał anty-VEGF, oraz anty-PD-1	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> Brak informacji. Włączono badania typu: RCT, nRCT, badania jednoramienne</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> PubMed (bd)</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	<p><b>16</b> (1 badanie NVB)</p> <p>(8368 pacjentów – 296 w NVB)</p>	<p>Terapie celowane poprzez inhibicję odpowiednich szlaków sygnałowych wykazują zwiększoną zdolność hamowania progresji nowotworu.</p> <p><b>NVB</b> prowadzi do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 27% badanych, a kolejnych 27% pacjentów osiąga stabilizację choroby trwającą co najmniej 24 tygodnie.</p>
Chen 2016 [96]	Pacjenci z nowotworami złośliwymi	<b>Leki z grupy przeciwciał anty-PD-1</b> (w tym NVB oraz permolizumab)	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> PubMed, Medline, Embase, Cochrane, Wanfang Data, Weipu, China National Knowledge Infrastructure (01.1980–12.2014)</p> <p>Dodatkowo przeszukano rejestry: Standard Randomized Controlled Trial Number, ClinicalTrials.gov, Chinese Clinical Trial Register, WHO International Clinical Trial Registration Platform, Australian New Zeland Clinical Trials Registry</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p><b>4</b> (1 badanie NVB)</p> <p>(1294 pacjentów – 114 w NVB)</p>	<p>Terapia anty-PD-1 wydaje się być bezpieczna i skuteczna u pacjentów z melanomą jak i pacjentów ze złośliwym rakiem nerkowokomórkowym. Odnotowano istotny wzrost PFS, OS oraz poprawę wskaźnika rocznego przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Terapia ta cechuje się również mniejszą od chemioterapii liczbą działań niepożądanych.</p>
Malouf 2016 [97]	Pacjenci z zaawansowanym RCC	Nivolumab (NVB) Everolimus Axitinib Cabozatinib Lanvatinib + Everolimus	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> bd (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie metodyki)</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> bd (nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie metodyki przeglądu systematycznego)</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	<p><b>5</b> (1 badanie NVB)</p> <p>(2488 pacjentów – 821 w NVB)</p>	<p>Nivolumab i cabozatinib przyczyniają się do znacznego wzrostu OS u pacjentów z mRCC i powinny stanowić terapię z wyboru pacjentów po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia (terapii antyangiogennej).</p> <p>W badaniu Checkmate25 wykazano, że NIV w porównaniu z EVE wykazuje znaczny wzrost OS. Co więcej autorzy wnioskują, że NIV jest dobrze tolerowany przez pacjentów, co wiąże się ze wzrostem jakości życia u osób leczonych NIV.</p>

## 9. WNIOSKI

### Skuteczność terapii

W badaniu CheckMate 025 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując przewagę NVB nad EVE pod względem całkowitego przeżycia. Wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 025 wskazują, iż NVB w porównaniu z EVE w populacji chorych z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antyangiogennej pozwala na **znamiennie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego**. Zaobserwowana w grupie NVB mediana przeżycia całkowitego (25,0 m-cy) nie tylko była o 5,4 m-ca dłuższa niż w ramieniu EVE (19,6 m-ca), lecz również znacznie przewyższała estymatory obserwowane w dotychczasowych badaniach oceniających efektywność innych leków w populacji pacjentów z RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej. [98–101] Nasilenie zaobserwowanego efektu wskazuje, iż NVB pozwala na 27% redukcję ryzyka zgonu, a tym samym lek ten stanowi **jedyną dopuszczoną do obrotu i dostępną w Polsce opcję terapeutyczną, która posiada udowodnioną w sposób bezpośredni skuteczność w odniesieniu do przeżycia ogółem**.

NVB **zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), oraz poprawia jakość życia związaną z nasileniem objawów choroby**. Czas przeżycia wolnego od progresji był dłuższy w grupie NVB niż EVE, przy czym zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej, Analiza wrażliwości *post hoc* wskazała natomiast znamienne statystycznie wyższą korzyść NVB nad EVE w odniesieniu do PFS w podgrupie pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby do 6 miesiąca terapii.

Wyniki predefiniowanej analizy w populacji pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio tylko 1 terapię antyangiogenną (populacja zbliżona do zdefiniowanej we wniosku refundacyjnym) również wskazują na istotnie statystycznie wyższą korzyść kliniczną NVB nad EVA w odniesieniu do poprawy OS.

### Bezpieczeństwo terapii

NVB w porównaniu z EVE posiada **korzystniejszy profil bezpieczeństwa** w odniesieniu do działań niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (TRAE) i związany jest z **niższym odsetkiem zdarzeń ogółem (79% vs 88%), jak również zdarzeń o nasileniu stopnia 3-4 (19% vs 37%) oraz epizodów prowadzących do przerwania terapii (8% vs 13%)**. Ponadto, szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż NVB charakteryzuje się niższym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń zakwalifikowanych jako TRAE, w tym: anemii, biegunki, duszności, hiperglikemii, hipertriglicydemii, kaszlu, krwawienia z nosa, obrzęku obwodowego, spadku apetytu, wysypki, zaburzeń smaku, zapalenia jamy ustnej, zapalenia płuc, zapalenia śluzówki. Ponadto, pacjenci otrzymujący NVB w porównaniu z osobami leczonymi EVE rzadziej raportowali niektóre

TRAE o nasileniu stopnia 3. lub 4., w tym: anemii, hiperglikemii, hipertriglicydemii, zapalenia jamy ustnej, i zapalenia śluzówki

Analiza ryzyka działań niepożądanych bez względu na związek z przyjmowaną terapią nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń ogółem, zdarzeń w stopniu 3. i 4., epizodów o ciężkim nasileniu oraz ryzyka przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ryzyko większości ocenianych zdarzeń niepożądanych było porównywalne w obu grupach, z wyjątkiem biegunki oraz redukcji apetytu, które częściej występowały w ramieniu EVE. Z kolei więcej w ramieniu NVB częściej raportowano infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle stawów. Ryzyko zgonu w trakcie przyjmowanego leczenia było znamienne statystycznie wyższe w grupie EVE.



## 10. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Niniejsza analiza przeprowadzona została w oparciu o pojedyncze badanie RCT, w którym nie stosowano podwójnego zaślepienia. Należy jednakże podkreślić, iż w omawianym przypadku otwarty charakter badania posiada swoje uzasadnienie w różnicach dotyczących sposobu podawania oraz dawkowania ocenianych technologii. Ze względu na brak możliwości modyfikacji dawki NVB oraz możliwość jej dostosowywania w ramieniu EVE zastosowanie skutecznej metody podwójnego zaślepienia byłoby bardzo trudne.
2. Kryteria włączenia pacjentów do badania nie były w pełni zgodne z kryteriami zdefiniowanymi we wniosku refundacyjnym w odniesieniu do liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych. Należy jednak mieć na uwadze, że pacjenci po niepowodzeniu 1 wcześniejszej terapii antyangiogennej (II linia leczenia, populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili znaczącą większość (72%) populacji badanej. Ponadto, predefiniowana analiza warstwowa wskazuje na numerycznie wyższą korzyść względną NVB w odniesieniu do OS u chorych po niepowodzeniu 1 leku antyangiogenego niż u pacjentów po 2 wcześniejszych terapiach (HR = 0,71 [0,56; 0,90] vs HR = 0,89 [0,61; 1,29]). Tym samym **ocena kliniczna dokonana na podstawie danych populacji łącznej (tj. obejmująca również pacjentów po niepowodzeniu 2 lub więcej terapii antyangiogennych) stanowi podejście konserwatywne.**
3. Działania niepożądane bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem raportowano jedynie w źródłach dodatkowych w postaci odsetków zdarzeń, co wiązało się z koniecznością dokonania przeliczeń w celu określenia liczby chorych ze zdarzeniem. Należy przy tym mieć na uwadze, iż ze względu na zaokrąglenia matematyczne, rzeczywista liczba pacjentów ze zdarzeniem może różnić się od wyliczonej, co w ograniczonym stopniu może mieć wpływ na obliczone ryzyko względne. Jednakże, należy nadmienić, iż przy dużej liczebności badania zaokrąglenia te mają niewielki wpływ na efekt końcowy.
4. Informacje odnośnie sposobu oceny związku działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oraz organu, który oceniał ów związek nie zostały przedstawione w badaniu.

## 11. DYSKUSJA

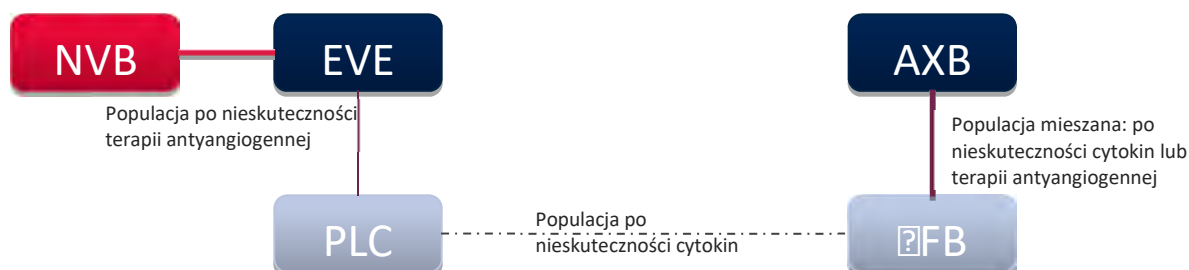
Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa niwolumabu (NVB) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem leków o działaniu antyangiogennym (stosowana jako jedyne leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu immunoterapii) nie przyniosła lub przestała przynosić oczekiwane korzyści kliniczne.

Wybór komparatora dla NVB przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA i minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz przy uwzględnieniu aktualnego statusu refundacyjnego w Polsce, a także wytycznych praktyki klinicznej oraz dostępności i jakości dowodów naukowych.

Spośród terapii dopuszczonych do obrotu w populacji docelowej w warunkach polskich finansowaniem ze środków publicznych objęto dwa leki: ewerolimus (EVE) oraz aksytynib (AXB). EVE jest pierwszą interwencją dopuszczoną do obrotu w przedmiotowym wskazaniu na podstawie wyników badania RCT z podwójnie ślepą próbą, w którym potwierdzono przewagę leku nad terapią podtrzymującą w odniesieniu do PFS w populacji pacjentów z progresją choroby podczas terapii antyangiogennej. [101] Z kolei AXB wykazał przewagę w odniesieniu do PFS nad sorafenibem w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia, tj. u chorych po niepowodzeniu cytokin lub terapii antyangiogennej. [99] Wybór sorafenibu jako komparatora dla aksytynibu we wspomnianym badaniu może budzić wątpliwości, gdyż lek ten posiada udowodnioną skuteczność jedynie u chorych z nieskutecznością wcześniejszej immunoterapii, natomiast nie był wcześniej oceniany w badaniach RCT u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej. [102] Dodatkowo, brak oszacowań dla skuteczności aksytynibu oraz sorafenibu względem placebo u chorych po niepowodzeniu terapii antyangiogennej uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego tych leków z ewerolimusem, a w konsekwencji również z niwolumabem. Wykorzystanie w ewentualnym porównaniu pośrednim badania TARGET oceniającego sorafenib względem placebo w celu zbudowania sieci połączeń między NVB a AXB wydaje się podejściem niewłaściwym, gdyż praca ta charakteryzuje się zbyt dużym poziomem heterogeniczności populacyjnej w odniesieniu do wcześniej stosowanej terapii, a tym samym prawdopodobnie również i stopnia zaawansowania choroby (Rysunek 5). [102] Należy bowiem mieć na uwadze, iż skuteczność bezwzględna terapii przeciwnowotworowej mocno skorelowana jest z rodzajem wcześniejszego leczenia (zarówno w odniesieniu do PFS, jak i OS) i jest znacznie lepsza u pacjentów leczonych wcześniej jedynie z wykorzystaniem immunoterapii, o czym świadczą wyniki analizy stratyfikacyjnej badania AXIS porównującego AXB z SFB w podgrupach w zależności od wcześniej stosowanej terapii (cytokiny lub sunitynib). Wykazano, iż pacjenci po terapii cytokinami osiągają dłuższe przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite niż pacjenci uprzednio leczeni sunitynibem (mediana PFS: 6,5-12,5 mies. vs 3,4-4,8 mies; mediana OS: 27,8-29,4 mies. vs 15,2-16,5 mies). [98, 99] Tym samym uwzględnienie w ewentualnym porównaniu pośrednim badań o wysokim stopniu heterogeniczności populacyjnej w

odniesieniu do uprzedniej terapii skutkowałoby uzyskaniem wyników obarczonych wysokim ryzykiem błędu systematycznego, a zatem praktycznie nieprzydatnych przy wnioskowaniu o względnej skuteczności NVB i AXB.

**Rysunek 5.**  
**Schemat ewentualnego porównania pośredniego**



W obliczu braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego większość dotychczasowych wytycznych praktyki klinicznej traktowała zarówno EVE, jak i AXB jako terapie o porównywalnej korzyści klinicznej i w równym stopniu rekomendowały ich wykorzystanie w przedmiotowej populacji. [43, 51–53]

Mając na uwadze powyższe, jako komparator dla NVB w ramach analiz HTA wybrano EVE, który stanowi opcję rekomendowaną przez dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej, jest dostępny nieodpłatnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego, a opublikowane dowody naukowe pozwalają na bezpośrednie porównanie obu opcji w oparciu o wyniki badania o wysokiej wiarygodności (RCT), co ogranicza ryzyko niewłaściwego wnioskowania, z czym należałoby się liczyć przy próbie ewentualnego porównania pośredniego z AXB. Dodatkowo, za uwzględnieniem EVE jako komparatora w analizach HTA przemawia fakt, iż w warunkach polskich, przy uwzględnieniu zalecanego w ChPL sposobu dawkowania jest opcją tańszą w porównaniu z AXB. Tym samym wybór EVE jako komparatora spełnia zalecenia zawarte w wytycznych HTA (technologia najczęściej stosowana, najskuteczniejsza oraz najtańsza) oraz jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną). [79, 80]

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o jedno badanie RCT (CheckMate 025), czyli materiał dowodowy z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji dowodów naukowych, porównujące NVB z EVE u chorych z zaawansowanym RCC po nieskuteczności uprzedniej terapii antyangiogennej, które zidentyfikowano w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego. [85] W ramach przeszukania literaturowego nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne porównanie ocenianej interwencji z aktywnym. Brak dowodów naukowych pozwalających na przeprowadzenie formalnego, nieobciążonego heterogenicznością porównania pośredniego pomiędzy aktywnym oraz EVE raportowano również w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz opublikowanych przeglądach systematycznych. [43, 54, 93–95]

Kryteria włączenia w odnalezionym badaniu w dużej mierze były spójne z populacją docelową zdefiniowaną w ramach wniosku refundacyjnego. Do badania włączano bowiem dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym, zaawansowanym RCC z komponentem jasnokomórkowym, zmianami możliwymi do oceny według kryteriów RECIST 1.1 oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem leków o działaniu antyangiogennym. Kryteria włączenia oraz charakterystyka populacji badanej w odniesieniu do stopnia sprawności wg Karnofsky'ego (93% pacjentów ze stanem  $\geq 80$ ) oraz przerzutów do centralnego układu nerwowego (kryterium wykluczenia) również w dużym stopniu były spójne z wnioskowaną populacją. Analogicznie jak w populacji docelowej wcześniejsza terapia antyangiogenna w badaniu CheckMate 025 mogła zarówno stanowić leczenie inicjujące, jak i być wdrożona po niepowodzeniu immunoterapii. Potencjalny czynnik różniący pomiędzy próbą badaną oraz populacją refundacyjną stanowiła możliwość włączenia do badania CheckMate 025 również pacjentów po niepowodzeniu dwóch różnych terapii antyangiogennych, podczas gdy proponowane kryteria refundacyjne dopuszczają jedną wcześniejszą linię leczenia hamującego angiogenezę. Analiza charakterystyki wyjściowej wskazuje jednak, iż u przeważającej większości badanych (72%) stosowano uprzednio wyłącznie 1 linię leczenia antyangiogenego, przez co populacja badania jest w dużej mierze zgodna z definicją populacji docelowej również w tym aspekcie. Dodatkowo, wyniki predefiniowanej analizy warstwowej dla OS w zależności od liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych wskazują, iż uwzględnienie w badaniu pacjentów po niepowodzeniu 2 uprzednich terapii hamujących waskularyzację nie tylko nie ma wpływu na wnioskowanie o istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy dla OS, lecz również może w sposób numeryczny pogarszać oszacowania odnoszące się do skuteczności NVB. Przeprowadzona analiza własna w oparciu o test interakcji nie wykazała zależności pomiędzy liczbą uprzednio stosowanych terapii hamujących angiogenezę (1 vs 2 wcześniejsze terapie) oraz efektem względnym dla porównania NVB vs EVE ( $p = 0,318$ )<sup>2</sup>, jednakże **estymator HR dla podgrupy pacjentów z 1 wcześniejszą terapią (HR = 0,71 [0,56; 0,90]) wskazuje na numerycznie wyższą korzyść stosowania NVB w porównaniu z podgrupą chorych po 2 uprzednich liniach leczenia antyangiogenego (HR = 0,89 [0,61; 1,29])**. Tym samym uwzględnienie w analizach HTA wyników skuteczności dla pełnej populacji odnalezionego badania należy uznać za **podejście konserwatywne** z punktu widzenia niniejszej analizy HTA.

Wyniki badania CheckMate 025 wskazują, iż **NVB w porównaniu z EVE w sposób znamieny statystycznie wydłuża OS** u chorych z RCC po niepowodzeniu uprzedniej terapii antyangiogennej (mediana OS 25,0 vs 19,6 miesięcy;  $p = 0,002$ ). Tym samym w przedmiotowej populacji NVB stanowi **jedyną dopuszczoną do obrotu i dostępną w Polsce opcję terapeutyczną, która posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do przeżycia ogółem**. Badanie RECORD-1 oceniające skuteczność EVE względem najlepszej terapii podtrzymującej nie pozwoliło bowiem na stwierdzenie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do OS, co jednak mogło być związane z zaburzeniem

<sup>2</sup> Analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Cochrane Consumer and Communication Review Group ([http://cccr.org.cochrane.org/sites/cccr.org.cochrane.org/files/uploads/Heterogeneity\\_subgroup\\_analyses.pdf](http://cccr.org.cochrane.org/sites/cccr.org.cochrane.org/files/uploads/Heterogeneity_subgroup_analyses.pdf)) z wykorzystaniem testu  $\chi^2$  tożsamość z testem heterogeniczności porównując ze sobą estymatory HR odnoszące się do skuteczności względnej NVB vs EVE w analizowanych subpopulacjach, tj: u chorych leczonych za pomocą 1 vs 2 terapii antyangiogennych (odpowiednio: HR = 0,71 [0,56; 0,90] vs HR = 0,89 [0,61; 1,29]). Uzyskany wynik  $p = 0,318$  świadczy o braku dowodów na wpływ liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych na uzyskany efekt względny.

wyników analizy na skutek efektu przejścia chorych z grupy kontrolnej do ramienia EVE (80% chorych zmieniło terapię z placebo na EVE). [101] Przeprowadzona *post hoc* analiza z dostosowaniem do zmiany terapii wskazała bowiem, iż EVE w porównaniu z placebo wydłuża medianę przeżycia o blisko 5 miesięcy (14,8 vs 10,0 miesięcy), zaś przeciętne przeżycie chorych otrzymujących EVE jest o 1,9 razy dłuższe od pacjentów leczonych jedynie za pomocą terapii podtrzymującej. [101]

Wyniki te w sposób szczególny podkreślają **wysoką korzyść kliniczną NVB, który w porównaniu z EVE pozwala na wydłużenie mediany przeżycia o dodatkowe 5,4 miesiąca przy lepszym profilu bezpieczeństwa** w odniesieniu do działań niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (79% vs 88%), w tym zdarzeń stopnia 3. lub 4. (19% vs 37%).

Dругa z dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych (AXB) również nie posiada udowodnionej wyższej skuteczności od komparatorów w ocenie przeżycia ogółem u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W badaniu AXIS porównującym AXB z SFB u chorych po niepowodzeniu terapii systemowych o różnych mechanizmach działania mediana przeżycia w przypadku obu interwencji była porównywalna zarówno w populacji ogólnej badania (20,1 vs 19,2 miesiąca, odpowiednio dla AXB oraz SFB;  $p = 0,37$ ), jak również w podgrupie chorych leczonych uprzednio za pomocą terapii antyangiogennej (15,2 vs 16,2 miesiąca, odpowiednio dla AXB oraz SFB;  $p = 0,49$ ). Mając na uwadze, iż protokół badania AXIS wykluczał możliwość zmiany terapii w trakcie badania uzyskane wyniki wskazujące na brak wyższej skuteczności AXB względem SFB w odniesieniu do przeżycia ogółem należy uznać za wiarygodne. [99] Należy przy tym podkreślić, iż podobnie jak w pracy RECORD-1 wyniki analizy podstawowej w badaniu TARGET oceniającym SFB względem placebo nie wykazały przewagi aktywnej terapii w odniesieniu do OS (HR = 0,88 [0,74; 1,04];  $p = 0,146$ ), natomiast analiza wrażliwości z wykluczeniem pacjentów przydzielonych do grupy placebo, którzy w trakcie badania otrzymali aktywną terapię wskazała na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie SFB (17,8 vs 14,3 miesiąca; HR = 0,78 [0,68; 0,97];  $p = 0,029$ ). [102]

Wyniki badania CheckMate 025 wskazują, iż NVB poza korzyścią wynikającą z przedłużania życia pacjentów charakteryzuje się również wyższą od EVE skutecznością w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. W grupie NVB w porównaniu z EVE stwierdzono mianowicie znamienne statystycznie wyższy odsetek osób, którzy w trakcie badania, zgodnie z kryteriami RECIST uzyskali ORR (25% vs 5%), w tym PR (24% vs 5%). Z kolei wyniki wskazujące na wyższy odsetek osób z progresją choroby w grupie NVB oraz brak korzyści nad EVE w odniesieniu do PFS powinny być interpretowane z uwzględnieniem ograniczonej przydatności kryteriów RECIST w ocenie progresji choroby u osób otrzymujących terapię immuno-onkologiczną. Należy bowiem mieć na uwadze, iż głównym celem immuno-onkologii w przeciwieństwie do leków cytotoksycznych oraz innych terapii o bezpośrednim działaniu przeciwnowotworowym jest zwalczanie nowotworu poprzez wykorzystanie i stymulowanie endogennych mechanizmów immunologicznych pacjenta. Tym samym wzrost wymiarów guza może odzwierciedlać przejściowe naciekanie zmian przez limfocyty gospodarza, zaś nowoobserwowane zmiany mogą w rzeczywistości stanowić nacieki i/lub stany zapalne tworzące się wokół niewielkich zmian, które nie zostały uwidocznione we

wcześniejszych badaniach obrazowych. [45] W obu przypadkach (wzrost guza, pojawienie się nowych zmian) już na podstawie pojedynczego pomiaru kryteria RECIST uprawniają do zdiagnozowania progresji choroby, podczas gdy w rzeczywistości nie można wykluczyć, iż zaobserwowane zmiany odzwierciedlają w istocie skuteczność terapii w stymulacji endogennej odpowiedzi immunologicznej. W opinii międzynarodowej grupy ekspertów czas do pojawienia się mierzalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej może być dłuższy w przypadku terapii immuno-onkologicznych w porównaniu z leczeniem cytotoksycznym, co w połączeniu z potencjalnym przeszacowaniem odsetka osób z PD mogło wpłynąć na brak różnic pomiędzy NVB oraz EVE w odniesieniu do PFS. [45, 46] W świetle przytoczonych informacji argumentem przemawiającymi za wyższą korzyścią NVB nad EVE w odniesieniu do PFS jest wynik analizy *post hoc* wskazujący na istotne statystycznie wydłużenie PFS przez NVB w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu (**HR = 0,64** [0,47; 0,88]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na **korzystniejszy profil bezpieczeństwa NVB**, który w porównaniu z EVE charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem wielu zdarzeń o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią, w tym epizodów o stopniu nasilenia 3. lub 4. (19% vs 33%).

Podsumowując, **NVB jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej, która w porównaniu do aktualnie stosowanej terapii EVE znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, poprawia jakość życia oraz redukuje ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem.**

## 12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 37.  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4.2.2	str. 66
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. Opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 18
2. Opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3.5.2 i 3.5.3	str. 56 i 58
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 5 i 17.1	str. 70 i 115
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.1	str. 64
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	str. 92
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 5.2 i 17.3	str. 71 i 125
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 5.2 i 17.3	str. 71 i 125
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 4.1	str. 64
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5	str. 70
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 17.1	str. 115
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	Rysunek 4
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 5.2 i 17.3	str. 71 i 125
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6.1 i 6.2	str. 74 i 79
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7	str. 85
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d





29. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen T-T, Berman DM, Wolchok JD. (2015) Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 33(17):1889–1894.
30. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, i in. (2015) Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine* 372(4):320–330.
31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, i in. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine* 373(1):23–34.
32. EMA. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf).
33. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, i in. (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366(1533–4406 (Electronic)):2443–2454.
34. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. (2015) Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 33(1527–7755 (Electronic)):1430–1437.
35. FDA approves Opdivo for advanced melanoma. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427716.htm>.
36. FDA expands approved use of Opdivo in advanced lung cancer. Dostęp: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm466413.htm>.
37. Nivolumab (Opdivo Injection). FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm474092.htm>.
38. FDA Grants Nivolumab Breakthrough Designation for Head and Neck Cancer. Dostęp: <http://global.onclive.com/web-exclusives/fda-grants-nivolumab-breakthrough-designation-for-head-and-neck-cancer> (4.5.2016).
39. FDA Grants Breakthrough Designation to Nivolumab in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Dostęp: <http://www.ascopost.com/News/40506>.
40. Nivolumab Gets Breakthrough Designation for Hodgkin's Lymphoma | AJMC. Dostęp: <http://www.ajmc.com/meetings/past-event/newsroom/nivolumab-gets-breakthrough-designation-for-hodgkins-lymphoma> (4.5.2016).
41. U.S. Food and Drug Administration Accepts for Priority Review Bristol-Myers Squibb's Supplemental Biologics License Application for Opdivo® (nivolumab) for the Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma Patients | BMS Newsroom. Dostęp: <http://news.bms.com/press-release/biologics/us-food-and-drug-administration-accepts-priority-review-bristol-myers-squibb> (5.5.2016).
42. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, Giles R, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Volpe A, Bex A. (2016) Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur. Urol.* 69(1):4–6.
43. NCCN. (2016) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Kidney Cancer Version 2.2016. Dostęp: <http://www.xinzhinan.cn/upload/kindeditor/20151203094226389599.pdf>.
44. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 67(5):913–924.
45. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 15(23):7412–7420.
46. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, Urba W, Blumenstein B, Sacks N, Keilholz U, Nichol G, Cancer Vaccine Clinical Trial Working Group. (2007) A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J. Immunother.* 30(1):1–15.
47. NICE. (2016) NICE Pathways: Second-line treatment for advanced and metastatic renal cancer. Dostęp: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer#content=view-node%3Anodes-second-line-treatment-for-advanced-and-metastatic-renal-cancer> (12.2.2016).
48. NICE. (2009) Technology appraisal guidance: 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. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta178/resources/bevacizumab-firstline-sorafenib-first-and-secondline-sunitinib-secondline-and-temsirolimus-firstline-for-the-treatment-of-advanced-and-or-metastatic-renal-cell-carcinoma-82598442394309>.

49. NICE. (2011) Technology appraisal guidance: Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta219/resources/everolimus-for-the-secondline-treatment-of-advanced-renal-cell-carcinoma-82600258059205>.
50. NICE. (2015) Technology appraisal guidance: Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/resources/axitinib-for-treating-advanced-renal-cell-carcinoma-after-failure-of-prior-systemic-treatment-82602545696197>.
51. North SA, Basappa N, Basiuk J, Bjarnason G, Breau R, Canil C, Heng D, Jewett MAS, Kapoor A, Kollmannsberger C, Potvin K, Neil Reaume M, Dean Ruether J, Venner P, Wood L. (2015) Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 9(5–6):164–170.
52. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, Eisen T, Horwich A. (2014) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 25(suppl 3):iii49-iii56.
53. Bellmunt J, Puente J, Muro JG de, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. (2014) SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 16(12):1043–1050.
54. Stec R, Tomczak P, Bodnar L, Langiewicz P, Zolnierek J, Poborski W, Czarnecka A, Szczylik C. (2014) Okrągły stół 2013: zalecenia terapeutyczne w leczeniu systemowym rozlanego raka nerkowokomórkowego. *Nowotwory Journal of Oncology* 64(5):443–453.
55. Krzakowski M. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych rok 2013. PTOK Dostęp: [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_07\\_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf).
56. Escudier B, Albiges L, Massard C, Loriot Y, Fizazi K. (2012) How to select amongst available options for the treatment of advanced RCC? *Ann Oncol* 23(suppl 10):x309–x312.
57. NICE. (2015) Multiple Technology Appraisal: Axitinib, everolimus, nivolumab, sorafenib and sunitinib for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma (incl. review of TA333 and TA219, and part review of TA178). Draft scope. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG526/documents/renal-cell-carcinoma-advanced-axitinib-review-ta333-everolimus-review-ta219-sorafenib-and-sunitinib-part-review-ta178-and-nivolumab-after-systemic-treatment-id897-draft-scope2>.
58. NICE. (2016) Renal cell carcinoma (metastatic, treated) - nivolumab [ID853]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10037>.
59. Program lekowy LECZENIE RAKA NERKI (ICD-10 C 64). Ministerstwo Zdrowia Dostęp: [www.mz.gov.pl/\\_data/assets/word\\_doc/0020/24905/B.10.-nowy-od-01.2016.docx](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0020/24905/B.10.-nowy-od-01.2016.docx).
60. Opdivo for Metastatic Renal Cell Carcinoma – Details | CADTH.ca. CADTH Dostęp: <https://www.cadth.ca/opdivo-metastatic-renal-cell-carcinoma-details> (15.2.2016).
61. 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 (everolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej). AOTM Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-68-2011-Afinitor/R\\_54\\_2011\\_Afinitor.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-68-2011-Afinitor/R_54_2011_Afinitor.pdf).
62. Everolimus-Transparency Committee opinion. 13 January 2010. HAS. HAS Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/afinitor\\_ct\\_7009.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/afinitor_ct_7009.pdf).
63. Public Summary Document- Everolimus- november 2009. PBAC Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Everolimus\\_112009.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Everolimus_112009.pdf).
64. Public Summary Document- Everolimus. November 2011. PBAC Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/Everolimus\\_AFINITOR.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/Everolimus_AFINITOR.pdf).
65. Public Summary Document- Everolimus. March 2014. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/everolimus-rcc-psd-03-2014.pdf>.
66. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta219/resources/everolimus-for-the-secondline-treatment-of-advanced-renal-cell-carcinoma-82600258059205>.
67. (2013) Rekomendacja nr 67/2013 z dnia 10 czerwca 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inlyta, aksytynib, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki aksytynibem”. AOTMiT.
68. (2013) SMC-Axitinib resubmission. 11.11.2013. Final recommendation. SMC Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/axitinib\\_Inlyta\\_Resubmission\\_FINAL\\_October\\_2013\\_Amended\\_01.11.13.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/axitinib_Inlyta_Resubmission_FINAL_October_2013_Amended_01.11.13.pdf).

69. Transparency Committee opinion on Inlyta (axitinib). 9 January 2013. HAS Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/inlyta\\_ct\\_12556.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/inlyta_ct_12556.pdf).
70. pCODR expert review committee (pERC). Final recommendation- Axitinib. CADTH Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-inlytamrcc-fn-rec.pdf>.
71. Public Summary Document –November 2014 PBACMeeting AXITINIB. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/axitinib-psd-11-2014.pdf>.
72. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic carcinoma treatment. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/resources/axitinib-for-treating-advanced-renal-cell-carcinoma-after-failure-of-prior-systemic-treatment-82602545696197>.
73. Charakterystka Produktu Leczniczego- Ewerolimus- Afinitor. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf) (12.2.2016).
74. SMC No 595/10Everolimus resubmission. SMC Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus\\_Afintor\\_Resubmission\\_FINAL\\_Oct\\_2014\\_Updated\\_30.10.14\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus_Afintor_Resubmission_FINAL_Oct_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf).
75. Charakterystyka Produktu Leczniczego Axitinib-INYLTA. EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002406/WC500132188.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf) (12.2.2016).
76. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. Ministerstwo Zdrowia RP Dostęp: [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0014/40370/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0014/40370/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
77. FDA MedWatch. (2016) Opdivo - highlights of prescribing information. Dostęp: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).
78. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. Ministerstwo Zdrowia RP Dostęp: [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/37944/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/37944/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
79. AOTMiT. (2009) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).
80. (2012) 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. Minister Zdrowia Dostęp: <http://isip.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20120000388&type=2>.
81. Sherman S, Amzal B, Calvo E, Wang X, Park J, Liu Z, Lin C, Casciano R. (2015) An Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed. *Clin Ther*.
82. AOTMiT. (2013) Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439, Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/041/AWA/041\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_Inlyta\\_\[aksytynib\]\\_RCC\\_2013.05.29.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/041/AWA/041_AWA_OT_4351_2_Inlyta_[aksytynib]_RCC_2013.05.29.pdf).
83. Leung HW, Chan AL, Lin SJ. (2014) Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Mol. Clin Oncol* 2(2049–9450 (Print)):858–864.
84. NICE. (2012) Single technology appraisal: Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/documents/renal-cell-carcinoma-advanced-axitinib-manufacturer-submission-pfizer2>.
85. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, i in. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373(1533–4406 (Electronic)):1803–1813.
86. ClinicalTrials.gov. (2016) A randomized, open-label, phase 3 study of nivolumab (BMS-936558) vs. everolimus in subjects with advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784>.
87. (2015) Protocol CA209025: randomized, open label, Phase 3 study of nivolumab (BMS-936558) vs everolimus in subjects with advanced or Metastatic clear-cell renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy. BMS.
88. FDA. (2016) OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostęp: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).
89. FDA MetWatch. Safety Information - Opdivo (nivolumab) Injection. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm472431.htm> (13.10.2016).

90. Commissioner O of the. FDA Safety Information - Afinitor (everolimus) Tablets and Afinitor Disperz Tablets. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm433415.htm> (1.3.2016).
91. Commissioner O of the. FDA Safety Information - Afinitor (everolimus) Tablets. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258494.htm> (1.3.2016).
92. Drug Analysis Print. Drug name: Everolimus. MHRA Dostęp: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_6915993172049074.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6915993172049074.pdf).
93. Aoun F, Kourie HR, Sideris S, Roumeguere T, Velthoven RV, Gil T. (2015) Checkpoint inhibitors in bladder and renal cancers: Results and perspectives. *Immunother.* 7(12):1259–1271.
94. Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. (2015) Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann.Pharmacother.* 49(8):907–937.
95. Minguet J, Smith KH, Bramlage CP, Bramlage P. (2015) Targeted therapies for treatment of renal cell carcinoma: recent advances and future perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol.* 76(1432–0843 (Electronic)):219–233.
96. Chen R, Peng P-C, Wen B, Li F-Y, Xie S, Chen G, Lu J, Peng Z, Tang S-B, Liang Y-M, Deng X. (2016) Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Oncol* 9(1):32–40.
97. Malouf GG, Flippot R, Khayat D. (2016) Therapeutic Strategies for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in Whom First-Line Vascular Endothelial Growth Factor Receptor–Directed Therapies Fail. *JOP* 12(5):412–420.
98. 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, i in. (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 378(1474–547X (Electronic)):1931–1939.
99. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. (2013) Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(1474–5488 (Electronic)):552–562.
100. Qin S, Bi F, Jin J, Cheng Y, Guo J, Ren X, Huang Y, Tarazi J, Tang J, Chen C, Kim S, Ye D. (2015) Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. *Onco Targets Ther* 8(1178–6930 (Electronic)):1363–1373.
101. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116(0008–543X (Print)):4256–4265.
102. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, i in. (2009) Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 27(20):3312–3318.
103. Kidney tumor - adult malignancies - Nuclear grading (Fuhrman). Dostęp: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneytumormalignantnucleargrading.html> (10.3.2016).
104. Péus D, Newcomb N, Hofer S. (2013) Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak* 13:72.
105. Płużański A. (2014) Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
106. Rini BI, Melichar B, Fishman MN, Oya M, Pithavala YK, Chen Y, Bair AH, Grunwald V. (2015) Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann.Oncol* 26(1569–8041 (Electronic)):1372–1377.
107. Iacovelli R, Verri E, Cossu RM, Aurilio G, Cullura D, Santoni M, de CO, Nole F. (2016) Is there still a role for sorafenib in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of sorafenib over other targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol* (1879–0461 (Electronic)):
108. Kang SK, Volodarskiy A, Ohmann EL, Balar AV, Bangalore S. (2015) Efficacy and Safety of Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Compared with Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll.Radiol.)* (1433–2981 (Electronic)):
109. Heng DY, Signorovitch J, Swallow E, Li N, Zhong Y, Qin P, Zhuo DY, Wang X, Park J, Stergiopoulos S, Kollmannsberger C. (2014) Comparative Effectiveness of Second-Line Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Observational Studies. *PLoS One* 9(1932–6203 (Electronic)):e114264.
110. Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. (2013) Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. *Int Braz.J Urol.* 39(1677–6119 (Electronic)):768–778.

111. Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. (2013) Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 139(1432–1335 (Electronic)):1917–1926.
112. Sun M, Shariat SF, Trinh QD, Meskawi M, Bianchi M, Hansen J, Abdollah F, Perrotte P, Karakiewicz PI. (2013) An evidence-based guide to the selection of sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol*. 5(1756–2872 (Print)):121–128.
113. Larkin J, Paine A, Tumor I, Cappelleri JC, Healey PJ Sr, Foley G, Mitchell S, Kroes M, Chen C. (2013) Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 14(1744–7666 (Electronic)):27–39.
114. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. (2011) Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 108(1464–410X (Electronic)):1556–1563.
115. Patard JJ, Pignot G, Escudier B, Eisen T, Bex A, Sternberg C, Rini B, Roigas J, Choueiri T, Bukowski R, Motzer R, Kirkali Z, Mulders P, Bellmunt J. (2011) ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. *Eur.Urol*. 60(1873–7560 (Electronic)):684–690.
116. Di Lorenzo G, De Placido S, Buonerba C. (2012) Second-line treatment for renal cell cancer. *British journal of cancer* 106(4):617–618.
117. Grgic T, Mis L, Hammond JM. (2011) Everolimus: a new mammalian target of rapamycin inhibitor for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann.Pharmacother* 45(1542–6270 (Electronic)):78–83.
118. Reeves DJ, Liu CY. (2009) Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 64(1432–0843 (Electronic)):11–25.
119. NIHR HSC. (2014) Nivolumab for advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma? second or third line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*.
120. Delea TE, Khuu A, Heng DY, Haas T, Souli+ores D. (2012) Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. *British journal of cancer* 107(7):1059–1068.
121. Bellmunt J, Negrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M. (2009) The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG Taskforce. *Crit.Rev.Oncol.Hematol*. 69(1):64–72.
122. Motzer RJ, Bukowski RM. (2006) Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology* 24(35):5601–5608.
123. Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, Lam T, Motzer R, Mulders P, Porta C, Powles T, Sternberg C, Bex A. (2015) A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *European urology* 67(1):100–110.
124. Mattei J, Silva RD da, Sehr D, Molina WR, Kim FJ. (2014) Targeted therapy in metastatic renal carcinoma. *Cancer Lett*. 343(2):156–160.
125. Nearchou A, Valachis A, Lind P, Akre O, Sandstrom P. (2015) Acquired Hypothyroidism as a Predictive Marker of Outcome in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Literature-Based Meta-Analysis. *Clinical genitourinary cancer* 13(4):280–286.
126. Cella D, Escudier B, Rini BI, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi JC, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. (2011) Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of clinical oncology* 29:.
127. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. (2013) Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br.J Cancer* 108(1532–1827 (Electronic)):1571–1578.
128. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, Porfiri E, Zalewski P, Kannourakis G, Staehler M, Tarazi J, Rosbrook B, Cisar L, Hariharan S, Kim S, i in. (2014) Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br.J Cancer* 110(1532–1827 (Electronic)):2821–2828.
129. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, Tarazi J, Chen C, Kim S, Ozono S, Naito S, Akaza H. (2013) Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn.J Clin Oncol* 43(1465–3621 (Electronic)):616–628.
130. Uemura H, Ou YC, Lim HY, Tomita Y, Ueda T, Menon H, Chung J, Guo J, Tarazi J, Kim S, Naito S, Akaza H. (2012) Phase III axis trial of axitinib versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian subgroup analysis. *Annals of oncology* 23:xi6.
131. Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. (2015) Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp.Ther Med* 9(1792–0981 (Print)):2275–2280.
132. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, Brahmer JR, Carvajal RD, Hammers HJ, Puzanov I, Hodi FS, Kluger HM, Topalian SL, Pardoll DM, Wigginton JM, i in. (2015) Survival,

- Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 33(1527–7755 (Electronic)):2013–2020.
133. Topalian SL, Sznol M, Brahmer JR, McDermott DF, Smith DC, Gettinger SN, Taube JM, Drake CG, Pardoll DM, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Antonia SJ, Spigel DR, et al. (2013) Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients with advanced solid tumors: Survival and long-term safety in a phase I trial. *Journal of clinical oncology* 31(15):.
134. Choueiri TK, Fishman MN, Escudier BJ, Kim JJ, Kluger HM, Stadler WM, Perez-Gracia JL, McNeel DG, Curti BD, Harrison MR, Plimack ER, Appleman LJ, Fong L, Drake CG, Cohen LJ, et al. (2014) Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Biomarker-based results from a randomized clinical trial. *Journal of clinical oncology* 32:.
135. Motzer R, Rini B, McDermott D, Redman B, Kuzel T, Harrison M, Vaishampayan U, Drabkin H, George S, Logan T, Margolin K, Plimack ER, Waxman I, Lambert A, Hammers H. (2014) Patients with PD-L1 expression by IHC 1/2/3 demonstrated evidence of increased activity. Durable responses were observed in mRCC patients, warranting further study Randomized, doseranging phase II trial of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *BJU international* 114:12–13.
136. Bauernhofer T. (2013) Is there an overall survival benefit with regard to additional treatment options in the sequential therapy of patients with metastatic renal cell cancer? *Onkologie* 36((Bauernhofer T.) Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Onkologie, Graz, Austria):202.
137. Motzer RJ, Bono P, Tomita Y, Ravaud A, Waxman I, Gore ME. (2013) A phase 3 comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with anti-angiogenic therapy. *BJU international* 112:10.
138. Bonthapally V, Ghosh S, Rappaport H. (2009) Indirect comparison to estimate the efficacy of interventions in treatment of metastatic renal cell carcinoma: A mixed treatment comparison. *Value Health* 12(7):A258.
139. Molina AM, Ginsberg M, Sweeney S, Myrie J, Motzer RJ. (2009) Efficacy and safety of everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma. *Am.J.Hematol.Oncol.* 8(4):.
140. Han Y, Gross C, Shah N, Abouassaly R, Smaldone M, Boorjian S, Hoimes C, Cooney M, Kim S, Wietsma A. (2015) Systematic review and meta-analysis of targeted therapy for overall survival, complete response and quality of life for metastatic renal cell carcinoma. *Journal of urology* 193(4):e869–e870.
141. Motzer RJ, Bono P, Hudes GR, Tomita Y, Ravaud A, Waxman I, Gore ME. (2013) A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with antiangiogenic therapy. *Journal of clinical oncology* 31(15):.
142. Escudier B, Rini BI, Motzer RJ, Tarazi J, Kim S, Huang X, Rosbrook B, English PA, Loomis AK, Williams JA. (2015) Genotype Correlations With Blood Pressure and Efficacy From a Randomized Phase III Trial of Second-Line Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin.Cancer* 13(1938–0682 (Electronic)):328–337.
143. Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, Arruda LS, Cisar L, Roberts WG, Kim S, Motzer RJ. (2015) Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Target Oncol* 10(1776–260X (Electronic)):45–53.
144. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. (2011) Time to deterioration (TTD) in patient-reported outcomes in phase 3 axis trial of axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *European journal of cancer* 47:S224.
145. Dror MM, Rini BI, Escudier BJ, Clark J, Redman B, Tarazi JC, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. (2012) Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *Journal of clinical oncology* 30:.
146. Escudier B, Rini BI, Hutson TE, Gore M, Oudard S, Tarazi J, Rosbrook B, Williams JA, Kim S, Motzer RJ. (2012) Updated results of the phase 3 AXIS trial: Axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *European Urology, Supplements* 11:e81–e81a.
147. Kenney PA, Wood CG. (2012) Re: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *European urology* 62(1):182–183.
148. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, Chen L, Pardoll DM, Topalian SL, Anders RA. (2014) Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clinical cancer research* 20(19):5064–5074.
149. Santoni M, Rizzo M, Burattini L, Berardi R, Carteni G, Cascinu S. (2013) Novel agents, combinations and sequences for the treatment of advanced renal cell carcinoma: When is the revolution coming? *Curr.Cancer Drug Targets* 13(3):313–325.

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	17
Tabela 2.	Klasyfikacja histopatologiczna RCC .....	19
Tabela 3.	Epidemiologia raka nerki na świecie (Globocan 2012) [8] .....	20
Tabela 4.	Standaryzowane współczynniki dla zachorowań i zgonów na złośliwego raka nerki (C64) w Polsce w roku 2013 (Krajowy Rejestr Nowotworów) [9] .....	22
Tabela 5.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania RCC .....	27
Tabela 6.	Czynniki prognostyczne RCC .....	30
Tabela 7.	Czynniki rokownicze według skali MSKCC .....	31
Tabela 8.	Powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności terapii onkologicznej .....	38
Tabela 9.	Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC .....	41
Tabela 10.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej .....	42
Tabela 11.	Podsumowanie wytycznych postępowania w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej .....	45
Tabela 12.	Podsumowanie wytycznych postępowania w leczeniu przerzutowego raka nerkowokomórkowego u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej .....	47
Tabela 13.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie .....	51
Tabela 14.	Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów .....	52
Tabela 15.	Ceny uwzględnionych w analizie kosztów [zł] [76] .....	53
Tabela 16.	Koszty terapii lekami refundowanymi w raku nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leków antyangiogennych w ramach Programu Lekowego .....	54
Tabela 17.	Podsumowanie uzasadnienie wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej .....	63
Tabela 18.	Badanie włączone do analizy klinicznej .....	70
Tabela 19.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	73
Tabela 20.	Przeżycie całkowite dla porównania NVB vs EVE .....	74
Tabela 21.	Ryzyko zgonu dla porównania NVB vs EVE .....	75
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NVB vs EVE w odniesieniu do PFS .....	75
Tabela 23.	Ryzyko progresji lub zgonu dla porównania NVB vs EVE .....	76
Tabela 24.	Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie dla porównania NVB vs EVE .....	76
Tabela 25.	Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania NVB vs EVE .....	77
Tabela 26.	Zmiana jakości życia (FKSI-DRS) dla porównania NVB vs EVE .....	78
Tabela 27.	Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania NVB vs EVE w populacji mITT .....	79
Tabela 28.	Przerwanie terapii dla porównania NVB vs EVE w populacji mITT .....	79
Tabela 29.	AE związane z leczeniem (TRAE) dla porównania NVB vs ETA .....	80
Tabela 30.	AE związane z leczeniem (TRAE) z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB vs ETA .....	80
Tabela 31.	AE bez względu na związek z leczeniem dla porównania NVB vs ETA .....	82
Tabela 32.	AE bez względu na związek z leczeniem z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB vs ETA .....	82
Tabela 33.	Ryzyko nieprawidłowych oznaczeń laboratoryjnych bez względu na związek z leczeniem z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB vs ETA .....	83
Tabela 34.	Zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego ewerolimusu na podstawie Żółtych Kart z dnia 07 marca 2016 roku ze strony MHRA .....	87
Tabela 35.	Zestawienie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania preparatów Opdivo (niwolumab) i Afinitor (ewerolimus) .....	88
Tabela 36.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	93
Tabela 37.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej .....	103
Tabela 38.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed) .....	115
Tabela 39.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library .....	116

Tabela 40.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE .....	116
Tabela 41.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania 03.03.2016 r.).....	117
Tabela 42.	Opis skali Fuhrman .....	118
Tabela 43.	Opis skali Karnofskiego .....	118
Tabela 44.	Opis skali ECOG .....	119
Tabela 45.	Opis skali prognostycznej MSKCC .....	120
Tabela 46.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST.....	121
Tabela 47.	Kryteria odpowiedzi zmian niemierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST .....	121
Tabela 48.	Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie .....	122
Tabela 49.	Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC .....	122
Tabela 50.	Kryteria odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem leków immunoonkologicznych.....	123
Tabela 51.	Klasyfikacja zmian torbielowatych nerki wg. Bośniaka .....	124
Tabela 52.	Kwestionariusz FKSI-DRS.....	124
Tabela 53.	Badania w toku dla NIVOLUMABU zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRTCN.....	128
Tabela 54.	Badania wykluczone z analizy pierwotnej.....	129
Tabela 55.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad .....	130
Tabela 56.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych .....	131
Tabela 57.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	132
Tabela 58.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych .....	132



## 15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Wskaźniki zachorowań i umieralności na raka nerki w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (IARC) .....	21
Wykres 2.	Standaryzowany współczynnik zachorowalności oraz zgonów na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem raka miedniczki nerkowej wg KRN w zależności od wieku [9] .....	23
Wykres 3.	Standaryzowany współczynnik zachorowalności oraz zgonów na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem raka miedniczki nerkowej wg KRN w latach 1980-2013 [9] .....	23
Wykres 4.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NVB vs EVE w odniesieniu do zmiany jakości życia (FKSI-DRS*) .....	77

## 16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Przebieg raka nerkowokomórkowego (RCC) .....	29
Rysunek 2. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu raka nerki wg zaleceń <i>European Association of Urology</i> oraz <i>National Comprehensive Cancer Network</i> . [42, 43].....	36
Rysunek 3. Schemat stosowania leków w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie raka nerki” (IDC-10, C64).....	49
Rysunek 4. Schemat selekcji badań.....	71
Rysunek 5. Schemat ewentualnego porównania pośredniego.....	99

## 17. ANEKS

### 17.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej

Tabela 38.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	157 283
#2	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti- PD-1" OR "anti- PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 antibody"	687
#3	Everolimus OR "SDZ RAD" OR "RAD, SDZ" OR "SDZ-RAD" OR "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" OR "RAD 001" OR "001, RAD" OR RAD001 OR Afinitor OR "dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclohexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentone"	4427
#4	Axitinib OR AG013736 OR "AG-013736" OR Inlyta OR "N-Methyl-2-[[3-[(E)-2-pyridin-2-ylethenyl]-1H-indazol-6-yl]sulfanyl]benzamide" OR "319460-85-0"	530
#5	#2 OR #3 OR #4	5523
#6	#1 AND #5	1015
#7	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))	1174939
#8	"meta-analysis" OR metaanalysis OR "systematic review" OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR Meta-analysis OR (systematic AND (review* or overview*))	313 255
#9	#7 OR #8	1419990
#10	#6 AND #9	242

Data ostatniego przeszukania: 17 lutego 2016 r.

**Tabela 39.**  
**Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library**

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees" OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	5636
#2	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti- PD-1" OR "anti- PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 antibody"	46
#3	Everolimus OR "SDZ RAD" OR "RAD, SDZ" OR "SDZ-RAD" OR "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" OR "RAD 001" OR "001, RAD" OR RAD001 OR Afinitor OR "dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclohexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentone"	1384
#4	Axitinib OR AG013736 OR "AG-013736" OR Inlyta OR "N-Methyl-2-[[3-[(E)-2-pyridin-2-ylethenyl]-1H-indazol-6-yl]sulfany]benzamide" OR "319460-85-0"	87
#5	#2 OR #3 OR #4	1462
#6	#1 AND #5	145
<b>Data ostatniego przeszukania: 17 lutego 2016 r.</b>		

**Tabela 40.**  
**Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE**

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR 'renal cell cancer' OR 'renal cell cancers' OR 'renal cell carcinoma' OR 'renal cell carcinomas' OR 'Nephroid Carcinoma' OR 'Adenocarcinoma Of Kidney' OR 'renal adenocarcinoma' OR 'Renal Cell Adenocarcinoma' OR 'Clear Cell Renal Cell Carcinoma' OR 'Papillary Renal Cell Carcinoma' OR 'Renal cell carcinoma/exp OR hypernephroma OR 'Grawitz tumor' OR 'Grawitz disease' OR 'Grawitz cancer' OR 'kidney cell carcinoma' OR 'renal cell neoplasm' OR 'kidney neoplasms' OR 'kidney neoplasm' OR ccRCC	257 603
#2	Nivolumab OR MDX-1106 OR 'MDX 1106' OR MDX1106 OR ONO-4538 OR 'ONO 4538' OR ONO4538 OR BMS-936558 OR 'BMS 936558' OR BMS936558 OR Opdivo OR 'anti- PD-1' OR 'ant- PD-1 monoclonal antibody' OR 'ant- PD-1 antibody'	2 107
#3	Everolimus OR 'SDZ RAD' OR 'RAD, SDZ' OR 'SDZ-RAD' OR '40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin' OR 'RAD 001' OR '001, RAD' OR RAD001 OR Afinitor OR 'dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclohexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentone'	18 532
#4	Axitinib OR AG013736 OR 'AG-013736' OR Inlyta OR 'N-Methyl-2-[[3-[(E)-2-pyridin-2-ylethenyl]-1H-indazol-6-yl]sulfany]benzamide' OR '319460-85-0'	2 717
#5	#2 OR #3 OR #4	21792
#6	#1 AND #5	4 803

#7	'randomized controlled trial' OR random OR rct OR (single OR double OR treble OR triple AND (blind OR mask)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random AND controlled AND study) OR (random AND controlled AND trial) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate)) AND [embase]/lim	4 486
#8	'meta analysis'/exp OR ((meta NEAR/5 analysis) OR metaanalysis):ti,ab OR (systematic NEAR/5 (review OR overview)):ti,ab OR (systematic* AND review*)	1 023 457
#9	#7 OR #8	194 319
#10	#6 AND #9	1 480
<b>Data ostatniego przeszukania: 17 lutego 2016 r.</b>		

**Tabela 41.**  
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania 03.03.2016 r.)

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
<b>Strony internetowe producentów leków</b>			
Bristol-Myers-Squibb	<i>Nivolumab</i>		104
	<i>Opdivo</i>	<a href="http://www.bms.com/pages/default.aspx">http://www.bms.com/pages/default.aspx</a>	85
	<i>RCC</i>		35
Pfizer	<i>Axitibin</i>		248
	<i>Inlyta</i>	<a href="http://www.pfizer.com/">http://www.pfizer.com/</a>	296
	<i>RCC</i>		218
Novartis	<i>Everolimus, RCC</i>	<a href="https://www.novartis.pl/">https://www.novartis.pl/</a>	998

## 17.2. Skale stosowane w badaniach klinicznych

### 17.2.1. Skala złośliwości Fuhrmana

Skala Fuhrman służy do oceny stopień złośliwości nowotworu nerki, wymaga jednoczesnej oceny trzech cech: wielkości jądra komórkowego, jego kształtu oraz widoczności jąderek w preparacie tkankowym obserwowanym przez mikroskop świetlny pod dużym powiększeniem (HPF, ang. *high power field*). Nie wszystkie komórki muszą charakteryzować się tym samym stopniem złośliwości w obrębie jednego preparatu, jeśli jednak większość komórek wykazuje cechy charakterystyczne dla wyższego stopnia złośliwości, to ten stopień powinien być przyznany dla całego preparatu. Klasyfikację złośliwości guzów zgodnie ze skalą Fuhrmana przedstawia poniższa tabela (Tabela 42). [103]

**Tabela 42.**  
**Opis skali Fuhrman**

Stopień	Rozmiar jądra	Kształt jądra	Jąderka
1	10 µm	Okrągły, równomierny	Brak
2	15 µm	Nierównomierna otoczka, widoczna w powiększeniu 400x	Widoczne tylko w powiększeniu 400x
3	20 µm	Dobrze widoczna nieregularność błony	Bardzo dobrze widoczne, przy powiększeniu 100x
4	Nieregularny kształt, jądra podzielone na liczne segmenty, chromatyna silnie skondensowana, guz o cechach utkania mięsakowatego		

### 17.2.2. Skala Karnofsky'ego (KPS)

Skala Karnofsky'ego służy do pomiaru ogólnej aktywności pacjenta onkologicznego, jest to skala procentowa, oceniająca w szczególności ogólną wydolność chorego jak i czynnościowe możliwości chorych poddanych terapii antynowotworowej. Sprawność fizyczna chorych (ocena stopnia funkcjonalnej samodzielności) wyrażona jest jako jedna liczba w skali Karnofsky'ego. Jest to skala kompleksowa, złożona z 11 pytań, suma punktów uzyskanych za wszystkie odpowiedzi mieści się w zakresie od 0–100%, gdzie 0 oznacza zgon a 100% oznacza stan prawidłowy, bez zmian chorobowych. Opis poszczególnych wartości wynikowych w skali Karnofsky'ego umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 43). Ogółem na ocenę KPS składa się część zwana obiektywną, czyli mierzalne cechy-tj. wielkość guza, oznaczenia biochemiczne, czas trwania remisji czy ogólne przeżycie, oraz część zwana subiektywną, czyli objawy takie jak: ogólna słabość, wymioty, wysypka skórna i ból. [104]

**Tabela 43.**  
**Opis skali Karnofskiego**

Stan	Wynik	Opis stanu pacjenta
<b>A</b>  Jest w stanie prowadzić normalną aktywność/pracę. Nie potrzeba specjalnej opieki.	100 %	Stan prawidłowy, bez skarg, bez zmian chorobowych
	90 %	Pacjent zdolny do normalnej aktywności, bez większych objawów lub symptomów choroby
	80 %	Normalna aktywność, występują objawy i symptomy choroby
<b>B</b>  Niezdolny do pracy. Może mieszkać w domu, jest w stanie zaspokoić większość potrzeb sam. Różny stopień pomocy potrzebny.	70 %	Pacjent obsługuje się sam, jednak jest niezdolny do prowadzenia normalnej aktywności czy normalnej pracy
	60 %	Pacjent potrzebuje okresowo osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej
	50 %	Pacjent potrzebuje udziału osoby towarzyszącej i często pomocy medycznej
	40 %	Pacjent jest obezwładniony, potrzebuje specjalnej troski i osoby towarzyszącej
<b>C</b>  Wymaga pomocy osób trzecich lub hospitalizacji. Objawy chorobowe mogą gwałtownie się nasilać.	30 %	Chory ciężko obezwładniony, wskazana hospitalizacja, jakkolwiek śmierć nie zagraża
	20 %	Pacjent bardzo chory, konieczna hospitalizacja, konieczne leczenie podtrzymujące
	10 %	Pacjent umierający, gwałtowna progresja

0 %

Zgon

### 17.2.3. Skala ECOG

Skala sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), nazywana też skalą Zubroda lub Zubroda-ECOG-WHO pozwala na ocenę sprawności oraz jakości życia chorego na nowotwór. Wyniki w skali ECOG przyjmują wartości od 0 (pacjent zdrowy, brak objawów bólowych) do 5 (zgon). Opis poszczególnych wartości wynikowych w skali ECOG umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 44). [104]

**Tabela 44.**  
**Opis skali ECOG**

Wynik	Opis
0	W pełni sprawny, jest w stanie utrzymać sprawność fizyczną i aktywność na poziomie na jakim była ona przed chorobą bez ograniczeń
1	Ograniczone wykonywanie intensywnej aktywności fizycznej, lecz pacjent chodzący, możliwe wykonywanie lekkich prac np. lekkich prac domowych czy siedzącej pracy biurowej
2	Pacjent chodzący, zdolny do samo opieki, lecz niezdolny do wykonywania jakichkolwiek prac, aktywny przez około >50% czasu w godzinach czuwania
3	Zdolny do ograniczonej samoopieki, pacjent leżący lub siedzący >50% czasu w godzinach czuwania
4	Całkowicie niepełnosprawny, niezdolny do samoopieki. Całkowicie leżący lub siedzący.
5	Zgon

### 17.2.4. Skala MSKCC

Skala MSKCC, zwana skalą Motzera lub klasyfikacją prognostyczną *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), służy do prognozowania długości przeżycia chorych z rakiem nerki. Klasyfikacja uwzględnia pięć czynników rokowniczych-tj.: upośledzony stan sprawności ogólnej, obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi oraz czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu nowotworu (<12 miesięcy). Występujące czynniki sumuje się, otrzymując wynik kwalifikujący pacjenta do jednej z trzech kategorii rokowniczych. [5, 18, 19]

Czynniki prognostyczne oraz ich związek z prognozowaną długością życia oraz kategorią rokowniczą przedstawia poniższa tabela (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Opis skali prognostycznej MSKCC**

Kategoria prognostyczna	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu wolnego od progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1–2	62	5	14
Niekorzystna	3–5	20	2,5	5
<b>Czynniki Prognostyczne wg. Motzera</b>				
1. Stan sprawności wg. Karnofsky'ego gorszy niż 80%				
2. Stężenie LDH w surowicy większe niż ponad 1,5x górna granica normy				
3. Stężenie hemoglobiny poniżej normy				
4. Skorygowane stężenie wapnia* w surowicy większe niż 10 mg/dl *skorygowane stężenie wapnia [mg/dl] = stężenie wapnia całkowitego [mg/dl] - 0,707 x (stężenie albumin [g/dl] - 3,4)				
5. Czas od rozpoznania do podjęcia leczenia systemowego krótszy niż rok				

### 17.2.5. Kryteria RECIST 1.1

Uaktualnione kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) stanowią standard oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). Pomiar wyjściowy wykonuje się możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia (nie wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia), kolejne pomiary wykonywane są przeciętnie co 6–9 tygodni, jednak zależy to od standardu postępowania w danej jednostce chorobowej. [105]

#### Zmiany mierzalne

Zgodnie z kryteriami, aby zmiana była uznana za mierzalną, jej najdłuższy wymiar musi przekraczać 10 mm (pomiar na podstawie tomografii komputerowej), z wyjątkiem węzłów chłonnych, dla których najkrótszy wymiar musi osiągnąć min. 15 mm. Do dalszej oceny sumuje się łączne wymiary maksymalnie 5 zmian określanych jako zmiany docelowe, uzyskując wynik obrazujący obciążenie nowotworem. Zmiany docelowe powinny reprezentować wszystkie zajęte organy i charakteryzować się największą średnicą, przy czym dla każdego organu można wybrać nie więcej niż 2 zmiany docelowe. Na podstawie zmiany parametru obrazującego obciążenie nowotworem w trakcie terapii odpowiedź na leczenie klasyfikuje się jako całkowitą (CR), częściową (PD), stabilną chorobę (SD) lub progresję choroby (PD). Poszczególne definicje odpowiedzi w oparciu o zmiany mierzalne przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46). [105]



**Tabela 46.**  
**Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST**

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
<b>CR – całkowita odpowiedź</b> (ang. <i>complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
<b>PR – częściowa odpowiedź</b> (ang. <i>partial response</i> )	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>SD – stabilizacja choroby</b> (ang. <i>stable disease</i> )	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
<b>PD – progresja choroby</b> (ang. <i>progressive disease</i> )	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

### Zmiany niemierzalne

Do zmian niemierzalnych kwalifikuje się ogniska choroby poniżej 10 mm w długiej osi lub niespełniające minimalnego wymiaru przyjętego dla zmian mierzalnych, dodatkowo kwalifikowane są powiększone węzły chłonne, o wymiarach w osi krótkiej między 10–15 mm, przerzuty kostne niebędące zmianami mierzalnymi, wysięki nowotworowe w jamach ciała, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, powiększone narządy mięśniowe jamy brzusznej a także zmiany zapalenia naczyń limfatycznych wykazujące charakter nowotworowy. W kolejnych pomiarach status zmiany określany jest jakościowo: zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji”. [105] Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
**Kryteria odpowiedzi zmian niemierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST**

Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych
<b>CR – całkowita odpowiedź</b> (ang. <i>complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
<b>PD – progresja choroby</b> (ang. <i>progressive disease</i> )	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
<b>nie – CR i nie – PD</b>	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

### Ogólna odpowiedź

Ogólna odpowiedź na leczenie określana jest na podstawie wykonanych badań w danym momencie leczenia, uwzględnia zarówno odpowiedź zmian docelowych jak i niedocelowych a także pojawienie się nowych ognisk choroby. Algorytm przyznawania ogólnej odpowiedzi zobrazowano w tabeli (Tabela 48). W każdym przypadku pojawienie się nowego ogniska choroby uznawane jest za progresję. [105]

**Tabela 48.**  
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
CR	CR	CR	Nie
PR	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie
PR	PR	Nie-PD	Nie
SD	SD	Nie-PD	Nie
PD	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
PD	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
PD	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak

### 17.2.6. Kryteria irRC

Kryteria immunologiczne irRC (*Immune-related Response Criteria*) zaprojektowane zostały do oceny efektywności klinicznej terapii immuno-onkologicznej. Kryteria te w przeciwieństwie do kryteriów RECIST uwzględniają możliwość zwiększenia wymiarów guza oraz pojawienia się nowych zmian uprzedzających uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie immunoterapeutykami, co może wynikać, nie z rzeczywistej proliferacji nowotworu, ale z naciekania skupisk guza (w tym niewielkich, wcześniej niezidentyfikowanych) przez komórki endogennego układu odpornościowego.

Odpowiedź wg kryteriów irRC oceniana jest na podstawie sumy wymiarów zmian mierzalnych. Za zmiany mierzalne uznaje się zmiany o minimalnych wymiarach 5x5 mm. W badaniu wyjściowym obliczana jest suma dwóch największych wymiarów (SPD) maksymalnie 5 zmian odpowiednich do dalszej analizy. W każdym kolejnym badaniu sumowane są SPD pierwotnych i maksymalnie 5 nowych mierzalnych zmian, zaś odpowiedź na leczenie jest definiowana na podstawie zmian sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian. Zmniejszenie sumy wymiarów musi być ocenione w odniesieniu do pomiaru podczas badania wyjściowego. Kategorie odpowiedzi zmian zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian
<b>irCR – całkowita odpowiedź immunologiczna</b> (ang. <i>immune-related complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym
<b>irPR – częściowa odpowiedź immunologiczna</b> (ang. <i>immune-related partial response</i> )	Zmniejszenie sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian o przynajmniej 50% w porównaniu z badaniem wyjściowym, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym
<b>irSD – stabilizacja immunologiczna choroby</b> (ang. <i>immune-related stable disease</i> )	Zmniejszenie o mniej niż 50% lub zwiększenie o mniej niż 25% sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym

**irPD – progresja immunologiczna choroby**  
(ang. *immune-related progressive disease*)

Zwiększenie wymiarów jednej lub większej liczby ocenianych zmian o więcej niż 25%

## Ogólna odpowiedź

Odpowiedzi irCR, irPR oraz irPD wymagają potwierdzenia poprzez dodatkowe badanie po upływie nie więcej niż 4 tygodni, ponieważ duża część pacjentów wykazuje tendencje do uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 tygodni od początkowej irPD. Poniższa tabela (Tabela 50) przedstawia algorytm oceniania ogólnej odpowiedzi irRC na podstawie wszystkich wykonanych badań.

**Tabela 50.**  
Kryteria odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem leków immuno-onkologicznych

Ogólna odpowiedź wg kryteriów irRC	Zmiany mierzalne		Zmiany niemierzalne	
	Określone i nowe mierzalne zmiany (wymiar) [%]	Nieokreślone zmiany	Nowe niemierzalne zmiany	
irCR	↓100	Brak	Brak	
irPR	↓100	Stabilne	Obecne	
irPR	↓100	Jednoznaczna progresja	Obecne	
irPR	↓≥50	Brak/obecne	Obecne	
irPR	↓≥50	Jednoznaczna progresja	Obecne	
irSD	↓<50 - ↑<25	Brak/obecne	Obecne	
irSD	↓<50 - ↑<25	Jednoznaczna progresja	Obecne	
irPD	↑≥25	Obecne	Obecne	

### 17.2.7. Kryteria Bośniaka

Klasyfikacja zmian torbielowatych nerki z ich potencjalnym stopniem złośliwości wg. Bośniaka pozwala na ocenę prawdopodobieństwa występowania złośliwych cech ogniskowych zmian torbielowatych nerki na podstawie całościowego obrazu radiologicznego w CT. [5]

Wyróżnia się 4 kategorie zmian torbielowatych nerek:

- **I:** prosta torbiel kory nerki, w rzadkich przypadkach przysparzająca problemów diagnostycznych
- **II:** torbiele zawierające cechy w niewielkim stopniu odbiegające od normy (np. drobne przegrody, zwapnienia)
- **III:** niejednoznaczny obraz radiologiczny (np. nieregularne pogrubienie ściany), stanowiący wskazanie do resekcji chirurgicznej
- **IV:** obraz przemawia za złośliwością

Szczegółową klasyfikację zmian w obrębie 4 kategorii przedstawiono w tabeli (Tabela 51). [5]

**Tabela 51.**  
**Klasyfikacja zmian torbielowych nerki wg. Bośniaka**

Kategoria zmiany	Obraz w tomografii komputerowej
I	Proste, łagodne torbiele o niejednorodnej treści, zawierające wodę, ostro odgraniczone od sąsiadującego miększu nerki, bez widocznych zgrubień ściany, zwapnień, nieulegające kontrastowemu wzmocnieniu.
II	Zmiany torbielowe zawierające jedną lub dwie przegrody o grubości $\leq 1$ mm, drobne zwapnienia w ścianach lub przegrodach oraz hiperdensyjne łagodne torbiele o wszystkich cechach torbieli z kategorii I z wyjątkiem jednorodnego, silnego wzmocnienia kontrastowego.  Zmiana w kategorii II musi mieć do 3 mm średnicy, sięgać swoją czwartą częścią poza nerkę, umożliwiając ocenę jej ściany, oraz nie ulegać wzmocnieniu kontrastowemu.
IIIF	Nieznacznie złożone torbiele wymagające kontroli. Zmiany niezupełnie pasujące do kategorii II, o cechach wzbudzających czujność, które wymagają kontroli oraz oceny, czy zmienia się ich charakter.
III	Trudne do określenia torbielowe masy, wymagające kontroli chirurgicznej, które mogą okazać się łagodne. Mogą one mieć jednorodne pogrubiałe ściany, guzkowatą budowę, grube lub nieregularne zwapnienia obwodowe, policykliczny charakter z licznymi przegrodami ulegającymi wzmocnieniu kontrastowemu.  Zmiany hiperdensyjne niespełniające kryteriów kategorii II.
IV	Zmiany o ścianie o nierównej grubości lub ulegającej wzmocnieniu kontrastowemu, wzmacniających się lub znacznych rozmiarów guzkach w ścianie, jednoznacznie litych elementach w obrębie zmiany torbielowej.  Za istotne wzmocnienie kontrastowe elementów zmiany przyjmuje się wzrost współczynnika osłabienia o co najmniej 10 HU.

### 17.2.8. Skala FKSI-DRS

Skala oceniająca jakość życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek (FKSI-DRS, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms*) składa się z 9 pytań odnoszących się do występowania objawów choroby oraz działań niepożądanych. Umożliwia ona rozróżnienie objawów typowych dla przebiegu choroby od działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem. Kwestionariusz służący do oceny FKSI-DRS przedstawiono poniżej (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
**Kwestionariusz FKSI-DRS**

Pytanie	Odpowiedzi				
	Zupełnie nie	Troszeczkę	Trochę	Znacznie	Bardzo
Brakuje mi energii	4	3	2	1	0
Odczuwam ból	4	3	2	1	0
Chudnę	4	3	2	1	0
Bolą mnie kości	4	3	2	1	0
Czuje się zmęczony	4	3	2	1	0
Mam trudności z oddychaniem	4	3	2	1	0
Kaszlę	4	3	2	1	0
Często miewam gorączkę	4	3	2	1	0

Pytanie	Odpowiedzi				
	Zupełnie nie	Troszeczkę	Trochę	Znacznie	Bardzo
Mam krwimocz	4	3	2	1	0

Skala przyjmuje wartości od 0–36, gdzie 36 oznacza najlepszy możliwy wynik (brak objawów) a 0 najgorszy możliwy wynik. Minimalna istotna zmiana to różnica 2 punktów w skali FKSI-DRS. Progresa choroby związana pogorszeniem objawów jest definiowana jako spadek o dwa punkty w FKSI-DRS w stosunku do wyjściowego wyniku, pod warunkiem, że wartość nie spada poniżej tego wyniku do końca badania. [85]

### 17.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

CHECKMATE 025 (Motzer 2015)	
Randomizowane, prospektywne badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym, porównujące nivolumab (NVB) z ewerolimusem (EVE) u pacjentów z RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>2. Histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokomórkowym)</li> <li>3. Objawy choroby mierzalne za pomocą skali RECIST</li> <li>4. Wcześniejsze leczenie 1 lub 2 inhibitorami VEGFR (terapia antyangiogenna)</li> <li>5. Wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią)</li> <li>6. Progresa choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia oraz w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>7. Stan sprawności wg Karnofsky'ego <math>\geq 70\%</math> w momencie rozpoczęcia badania</li> <li>8. Tkanka nowotworowa musi zostać pobrana od pacjenta do badań porównawczych</li> <li>9. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metody antykoncepcji</li> <li>10. Negatywny wynik testu ciążowego na 24 godziny przed rozpoczęciem badania</li> <li>11. Kobiety niekarmiące piersią</li> <li>12. Mężczyźni biorący udział w badaniu muszą stosować metody antykoncepcyjne o odsetku niepowodzeń <math>&lt; 1\%</math></li> <li>13. Poziom kreatyniny w osoczu <math>\leq 1,5 \text{XULN}</math> lub <math>\text{CrCl} \geq 40 \text{ ml/min}</math></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>2. Wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR</li> <li>3. Stan zdrowia wymagający leczenia glikokortykoidami (dawka równoważna z <math>&gt; 10 \text{ mg}</math> prednizolonu dziennie)</li> <li>4. Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem pacjentów z T1DM, bielactwem, szczątkową niedoczynnością tarczycy, łuszczycą niewymagającą terapii systemowej, lub innymi chorobami, które nie są obciążone ryzykiem nawrotu)</li> <li>5. Jakakolwiek choroba wymagająca leczenia kortykosterydami (<math>&gt; 10 \text{ mg}</math> prednizolonu lub ekwiwalentu) lub inne leczenie immunosupresyjne na 14 dni przed zażyciem pierwszej dawki preparatu</li> <li>6. Niekontrolowana niewydolność nadnerczy</li> <li>7. Przewlekła choroba wątroby</li> <li>8. Wcześniejszy nowotwór złośliwy w okresie uprzednich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych wyleczalnych guzów)</li> <li>9. Wynik pozytywny na HIV w wywiadzie lub nabyty AIDS</li> <li>10. Pozytywny wynik testy na HBV lub HCV wskazujący na aktywną ostrą / przewlekłą infekcję</li> <li>11. Współistnienie schorzeń, które w opinii badacza zwiększają ryzyko związane z udziałem w badaniu</li> <li>12. Wcześniejsze leczenie substancjami hamującymi aktywność limfocytów T</li> <li>13. Poważna operacja (np. nefrektomia) w czasie krótszym niż 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, drobna operacja w czasie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>14. Terapia przeciwnowotworowa w okresie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku (28 dni dla bevacizumabu) lub terapia paliatywna lub radioterapia ogniskowa</li> <li>15. Obecność jakichkolwiek objawów toksyczności związanych z uprzednią terapią</li> <li>16. Zażywanie leków wpływających na inhibicję CYP3A4 lub PgP</li> <li>17. Obecność zaburzeń wchłaniania substancji odżywczych, choroby żołądkowo-jelitowe, chirurgia przewodu pokarmowego</li> <li>18. Wyniki oznaczeń biochemicznych na 14 dni przed randomizacją: <math>\text{WBC} &lt; 2000 / \mu\text{l}</math>; neutrofile: <math>&lt; 1500 / \mu\text{l}</math>; Płytki krwi: <math>&lt; 100 \times 10^3 / \mu\text{l}</math>; <math>\text{Hb}</math>: <math>&lt; 9,0 \text{g/dl}</math>; <math>\text{AST}</math> <math>&gt; 3 \text{XULN}</math>; <math>\text{ALT}</math>: <math>&gt; 3 \text{XULN}</math>; Bilirubina: <math>&gt; 1,5 \text{XULN}</math>; glukoza <math>&gt; 1,5 \text{XULN}</math>; cholesterol <math>&gt; 300 \text{mg/dl}</math>; trójglicerydy: <math>&gt; 2,5 \text{XULN}</math></li> <li>19. Alergia lub silna nadwrażliwość na stosowanie przeciwciał w wywiadzie</li> <li>20. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>21. Więźniowie</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	

**CHECKMATE 025 (Motzer 2015)****I-rzędowy PK:** Przeżycie całkowite**Pozostałe PK:** Odsetek obiektywnych odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczeniu, stabilizacja choroby, progresja choroby, jakość życia, związek między ekspresją PD-L1 a całkowitym przeżyciem, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	NIWOLUMAB	EWEROLIMUS	
Liczba pacjentów	410	411	
Wiek, mediana [zakres] (lata)	62 [23–88]	62 [18–86]	
Płeć [M/K] (%)	77 / 23	74 / 26	
Grupa ryzyka MSKCC (%)	Korzystne	35	36
	Pośrednie	49	49
	Złe	16	15
KPS (%)	<70	<1	<1
	70	5	7
	80	27	28
	90	37	32
	100	31	33
Wcześniejsza nefrektomia (%)	TAK	89	87
	NIE	11	13
Wcześniejsza terapia (%)	Sunitynib	60	59
	Pazopanib	29	32
	Axitinib	12	12
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (%)	1	72	72
	2	28	28
Interwencja i komparator			
Schemat badania	NVB 3 mg/kg m.c. 60-minutowa infuzja co 2 tygodnie	EVE 10 mg/dzień, doustnie	
Interwencje	Niwolumab	Ewerolimus	
Kointerwencje	bd	Bd	
Okres interwencji mediana [zakres]	5,5 [<0,1–29,6] msc	3,7 [0,2–26,7] msc	
Okres obserwacji (miesiące) mediana [zakres]		Bd	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	TAK; blokowa (wielkość bloku 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją (region, kryteria prognostyczne MSKCC, liczba wcześniejszych terapii antyangiogennych)		
Kierunek badania	Prospektywny		
Ukrycie kodu alokacji	TAK; prawidłowe		

<b>CHECKMATE 025 (Motzer 2015)</b>	
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania (%)</b>	726/821 (88%) Opis prawidłowy; przyczyny: progresja choroby 559 (77%), toksyczność leku 88 (12%), AE niezwiązane z terapią 23 (3%), prośba o zakończenie terapii 22 (3%), wycofanie zgodny na udział w badaniu 9 (1%), brak <i>compliance</i> 1 (<1%), niespełnienie kryteriów włączenia 3 (<1%), inne 17 (2%)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Sk:</b> ITT <b>Bp:</b> mITT
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Lokalizacja badania</b>	wieloośrodkowe (Ameryka, Europa, Australia, Azja)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers-Squibb

## 17.4. Badania w toku

Tabela 53.  
Badania w toku dla NIVOLUMABU zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN

Tytuł (identyfikator NCT)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia/Sponsor
<b>Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (NCT02210117)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> w toku (rekrutacja pts.)	Dorośli pacjenci, z diagnozą zaawansowanego RCC potwierdzoną histologicznie i cytologicznie po operacji, radioterapii, immunoterapii, terapii celowanej (sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsyrolimus) lub chemioterapii	60	NVB vs NVB + BEV vs NVB + IPILI	XI 2014/ XI 2018/ M.D. Anderson Cancer Center we współpracy z Bristol-Myers Squibb i High Impact Clinical Research Support Program
<b>A Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 374) (NCT02596035)</b>	<b>Typ:</b> nRCT (IV faza) <b>Etap:</b> w toku (rekrutacja pts.)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC w stadium zaawansowanym z dominującym komponentem jasnokomórkowym, po niepowodzeniu 1 lub 2 terapii antyangiogennych, po niepowodzeniu co najwyżej 3 leków stosowanych w ramach terapii systemowej, brak wcześniejszej terapii inhibitorami mTOR	150	NVB	XI 2015/ X 2017 Bristol-Myers Squibb
<b>Phase I Biomarker Study (BMS-936558) (NCT01358721)</b>	<b>Typ:</b> RCT (I faza) <b>Etap:</b> w toku	Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym RCC z komponentem jasnokomórkowym, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu co najmniej 1 terapii antyangiogennej lub po niepowodzeniu co najwyżej 3 leków stosowanych w ramach terapii systemowej	80	NVB w trzech dawkach (0,3; 2,0; 10,0 mg/kg)	VIII 2011/ XI 2016/ Bristol-Myers Squibb



## 17.5. Badania wykluczone

**Tabela 54.**  
**Badania wykluczone z analizy pierwotnej**

Lp.	Badania	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Rini 2015 [106]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni
2.	Iacovelli 2016 [107]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
3.	Kang 2015 [108]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
4.	Heng 2014 [109]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
5.	Leung 2014 [83]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
6.	Duran 2013 [110]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
7.	Dranitsaris 2013 [111]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
8.	Sun 2013 [112]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
9.	Larkin 2013 [113]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
10.	Coppin 2011 [114]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
11.	Patard 2011 [115]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
12.	Di Lorenzo 2011 [116]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
13.	Grgic 2011 [117]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
14.	Reeves 2009 [118]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
15.	NIHR 2014 [119]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
16.	Delea 2012 [120]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
17.	Bellmunt 2009 [121]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
18.	Motzer 2006 [122]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
19.	Albiges 2015 [123]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
20.	Mattei 2014 [124]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
21.	Nearchou 2015 [125]	Interwencja	Opracowanie wtórne, brak ocenianej interwencji
22.	Cella 2011 [126]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego
23.	Cella 2013 [127]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego
24.	Escudier 2014 [128]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego
25.	Motzer 2013 [99]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego
26.	Qin 2015 [100]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego
27.	Rini 2011 [98]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego
28.	Ueda 2013 [129]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego

29.	Uemura 2012 [130]	Komparator	Niezgodny komparator (Aksytynib vs Sorafenib), brak możliwości porównania pośredniego
30.	Tan 2015 [131]	Metodyka	Opracowanie wtórne, 1 linia leczenia
31.	McDermott 2015 [132]	Metodyka	Badanie nRCT, oceniające efektywność rzeczywistą Niwolumabu
32.	Motzer 2015b [34]	Metodyka	Badanie nRCT, oceniające efektywność rzeczywistą Niwolumabu
33.	Topalian 2012 [133]	Metodyka	Badanie nRCT, oceniające efektywność rzeczywistą Niwolumabu
34.	Choueiri 2014 [134]	Metodyka	Badanie nRCT, oceniające efektywność rzeczywistą Niwolumabu
35.	Motzer 2014 [135]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania CHECKMATE 025, brak dodatkowych punktów końcowych
36.	Bauernhofer 2013 [136]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne w formie abstraktu
37.	Motzer 2013 [137]	Typ publikacji	Protokół do badania
38.	Di Lorenzo 2012 [116]	Typ publikacji	Edytorial
39.	Bonthapally 2009 [138]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne w formie abstraktu
40.	Molina 2009 [139]	Typ publikacji	Seria przypadków
41.	Han 2015 [140]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne w formie abstraktu
42.	Motzer 2013 [141]	Typ publikacji	Protokół do badania
43.	Escudier 2015 [142]	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych
44.	Rini 2015 [143]	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych
45.	Cella 2011 [144]	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych
46.	Dror 2012 [145]	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych
47.	Escudier 2012 [146]	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych
48.	Kenney 2012 [147]	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych
49.	Taube 2014 [148]	Punkt końcowy	Brak ocenianych punktów końcowych
50.	Santoni 2013 [149]	Dostęp	Brak dostępu

## 17.6. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

### 17.6.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 55.  
Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
<b>Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych</b>			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

## 17.6.2. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 56.  
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych

BADANIE		
Cel badania		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: Pozostałe PK:		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INTERWENCJA	KOMPARATOR
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, mediana [zakres]		
Płeć (M/K) [%]		
Grupa ryzyka MSKCC (%)	Korzystne	
	Pośrednie	
	Złe	
KPS (%)	<70	
	70	
	80	
	90	
	100	
Wcześniejsza	TAK	

<b>BADANIE</b>	
nefrektomia (%)	NIE
Wcześniejsza terapia (%)	
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych anti-VEGF (%)	
<b>Interwencja i komparator</b>	
Schemat badania	
Interwencje	
Kointerwencje	
Okres leczenia	
Okres obserwacji	
<b>Metodyka</b>	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Metoda randomizacji	
Zaślepienie	
Utrata z badania n (%) wraz z przyczynami	•
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	
Ukrycie kodu randomizacji	
Ocena w skali Jadad	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 57.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 58.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD