



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

---

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia  
zmian w zapisach programu lekowego:  
„Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”**

Opracowanie nr: OT.4320.14.2018

Data ukończenia: 14.08.2018 r.

## Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	ang. <i>Agency for Health Research and Quality</i>
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> )
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i> )
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
BOOP	idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzeli ków z organizującym się zapaleniem płuc (ang. <i>bronchiolitis obliterans organizing pneumonia</i> )
CAB	kabozantynib
CHB	cena hurtowa brutto
cHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
CRAF	protoonkogen RAF (ang. <i>proto-oncogene serine/threonine-protein kinase</i> )
CrCl	klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i> )
CTLA-4	antygen cytotoksycznych limfocytów (ang. <i>cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4</i> )
EAN	europejski kod towarowy (ang. <i>european article number</i> )
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ENCR	ang. <i>European Network of Cancer Registers</i>
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
Eve	ewerolimus
FLT3	fms-podobna kinaza tyrozynowa 3 (ang. <i>fms-like tyrosine kinase 3</i> )
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis type B virus</i> )
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis type C virus</i> )
HIV	wirus nabytego niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency syndrome</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IC	leczenie immunologiczno-onkologiczne (ang. <i>immune-oncology-based combination regimen</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i> )
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
mITT	typ analizy przeprowadzonej w zmodyfikowanej populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention-to-treat analysis</i> )
mRCC	Przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i> )
MSKCC	ang. <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie

<b>N</b>	liczba osób w grupie
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i>
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>
<b>NHMRC</b>	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NSS</b>	operacja nerkooszczędzająca (ang. <i>nephron sparing surgery</i> )
<b>NWB</b>	niwolumab
<b>NZGG</b>	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i>
<b>OECI</b>	ang. <i>Organization of European Cancer Institutes</i>
<b>ORR</b>	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PD</b>	choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PDGFR</b>	plytkopochodny czynnik wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor receptors</i> )
<b>PD-L1/2</b>	receptor programowanej śmierci 1/2 (ang. <i>programmed death-ligand 1/2</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>pts</b>	pacjenci (ang. <i>patients</i> )
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )
<b>RCT</b>	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	kryteria odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i> )
<b>RNAO</b>	ang. <i>Registered Nurses Association of Ontario</i>
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SCCHN</b>	śluzakowatobłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i> )
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
<b>system TNM</b>	klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworów (ang. <i>tumour, nodules, metastases</i> )
<b>T1DM</b>	typ I cukrzycy (ang. <i>diabetes mellitus type I</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TIE-2</b>	receptor kinazy tyrozynowej 2 (ang. <i>tyrosine-protein kinase 2 receptor</i> )
<b>TK / TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>ULN</b>	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
<b>USG</b>	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i> )
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonnki naczyń (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
<b>WBC</b>	miano białych krwinek krwi (ang. <i>white blood count</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>zespół VHL</b>	zespół von Hippel-Landau

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	7
2.2.1. Zmiany dotyczące kabozantynibu.....	7
2.2.1. Zmiany dotyczące niwolumabu.....	8
2.2.1. Zmiany dotyczące nefrektomii .....	9
<b>3. Podsumowanie .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Problem zdrowotny .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Interwencja oceniania .....</b>	<b>17</b>
5.1. Charakterystyka ocenianych technologii lekowych.....	17
5.1.1. Wcześniejsze oceny Agencji .....	19
5.2. Charakterystyka nefrektomii.....	22
<b>6. Ocena proponowanych zmian .....</b>	<b>24</b>
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	24
6.1.1. Zmiany dotyczące kabozantynibu i niwolumabu w świetle wytycznych klinicznych.....	30
6.1.2. Zmiany dotyczące nefrektomii w świetle wytycznych klinicznych .....	30
6.2. Przegląd systematyczny .....	32
6.2.1. Zmiany dotyczące kabozantynibu.....	32
6.2.1.1. Metodyka .....	32
6.2.1.2. Wyniki przeglądu systematycznego.....	33
a. Badanie METEOR .....	33
6.2.2. Zmiany dotyczące niwolumabu.....	36
6.2.2.1. Metodyka .....	36
6.2.2.2. Wyniki przeglądu systematycznego.....	37
a. Badanie Check Mate 025 .....	37
b. Badanie <i>Giorgi 2018</i> .....	39
c. Badanie <i>Vitale 2018</i> .....	42
6.3. Opinie ekspertów klinicznych .....	47
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>51</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	51
7.2. Liczebność pacjentów .....	52
7.3. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	53
7.4. Dane NFZ.....	54
<b>8. Źródła.....</b>	<b>58</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>60</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji dla kabozantynibu.....	60
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji dla niwolumabu.....	61

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

25.07.2018 r.

PLR.4604.468.2018.1.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

ocena zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna\* i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Podmiot Odpowiedzialny
<b>Program lekowy B.10</b>			
Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	3582186003947	Ipsen Pharma
Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	3582186003954	
Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	30 tabl.	3582186003961	
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991220518	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909991220501	

\*produkty lecznicze zawierające kabozantyn b i niwolumab refundowane w ramach programu lekowego B.10 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Leczenie raka nerki zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510), pismem z dnia 25.07.2018 r. znak PLR.4604.468.2018.1.ISO (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 6.08.2018 r. materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących w szczególności skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu i niwolumabu w leczeniu raka nerki w poniższych ścieżkach sekwencyjnego stosowania (zlecenie dotyczy wyłącznie III linii leczenia, w ścieżkach oznaczonych pogrubioną czcionką w poniższej tabeli).

**Tab. 1: Schematy leczenia raka nerki w III linii leczenia podlegające ocenie Agencji (pogrubiona czcionka)**

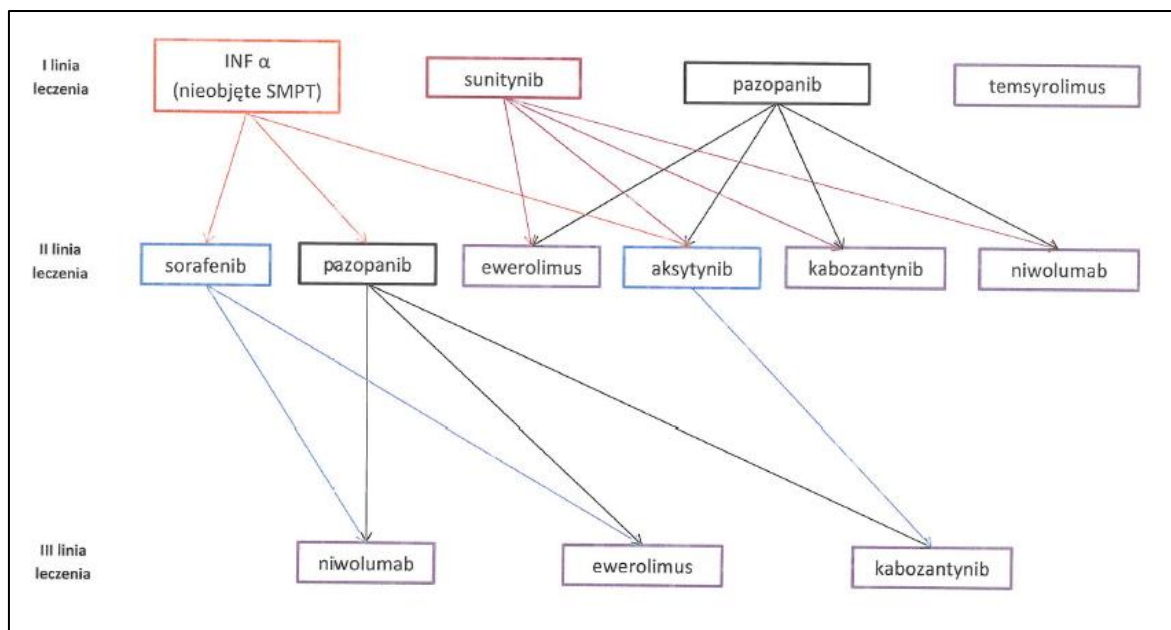
I linia	II linia	III linia	Uwagi
interferon alfa (refundacja w katalogu chemioterapii)	sorafen b	niwolumab	
		ewerolimus	
		kabozantynib	Brak w schemacie NFZ (błąd zapisu w schemacie NFZ)
	pazopanib	niwolumab	
		ewerolimus	
		kabozantynib	
aksytynib	<b>niwolumab</b>	<b>Brak w schemacie NFZ</b>	
	kabozantynib		
sunitynib	ewerolimus	<b>niwolumab</b>	<b>Brak w schemacie NFZ</b>
	aksytynib	<b>niwolumab</b>	<b>Brak w schemacie NFZ</b>
	kabozantyn b	kabozantynib	
	niwolumab	<b>kabozantynib</b>	<b>Brak w schemacie NFZ; off-label</b>
pazopanib	ewerolimus	<b>niwolumab</b>	<b>Brak w schemacie NFZ</b>
	aksytynib	<b>niwolumab</b>	<b>Brak w schemacie NFZ</b>
	kabozantyn b	kabozantynib	
	niwolumab	<b>kabozantynib</b>	<b>Brak w schemacie NFZ; off-label</b>
temsylolimus			

W załączeniu przekazano pismo Narodowego Funduszu Zdrowia z 18.05.2018 r. ze schematem przedstawiającym ścieżki sekwencyjnego stosowania wszystkich leków w programie lekowym i wskazano, że zlecenie dotyczy III linii w zakresie, który nie został przedstawiony na ww. schemacie (z wyjątkiem sekwencji: interferon alfa-sorafenib-kabozantynib, która błędnie nie została na tym schemacie wskazana).

Schemat przedstawia rycina poniżej.

Dodatkowo zlecono ocenę zasadności zmiany kryterium kwalifikacji w programie leczenia raka nerki (dla wszystkich leków w programie prócz temsylolimusu):

- „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)” poprzez następujące doprecyzowanie:
  - „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)” z wyjątkiem sytuacji gdy:
    - a) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii;
    - b) w badaniach obrazowych wykonanych przed zabiegiem jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii).”



Ryc. 1: Leki w programie lekowym leczenia raka nerki  
Źródło: korespondencja z MZ

## 2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

### 2.2.1. Zmiany dotyczące kabozantynibu

Niniejsze opracowanie dotyczy m.in. oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka nerki w III linii leczenia w schematach, określonych przez MZ i NFZ jako pozarejestrycyjne (*off-label*) tj.:

- sunitynib → niwolumab → kabozantynib,
- pazopanib → niwolumab → kabozantynib.

Obecnie, po zastosowaniu w ramach leczenia raka nerkowokomórkowego w I linii sunitynibu lub pazopanibu i, sekwencyjnie, w ramach leczenia II linii - niwolumabu, gdy pacjent spełnia kryteria wykluczenia z leczenia niwolumabem wg zapisów programu lekowego, takie jak:

- udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg kryteriów RECIST 1.1;
- objawy nadwrażliwości na niwolumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciąża i karmienie piersią;
- toksyczność na tle immunologicznym zależna od leczenia;
- pogorszenie stanu sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku,

to nie ma możliwości zastosowania innego leku w ramach leczenia III linii.

Proponowana zmiana umożliwi pacjentom kontynuowanie leczenia biologicznego, po niwolumabie stosowanym jako leczenie II linii, za pomocą kabazantynibu w ramach leczenia III linii.

W karcie ChPL Cabometyx (kabozantynib) w pkt. 4.1. *Wskazania do stosowania* zapisano, iż „produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u [m.in.] dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).”

Zarówno substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego leczenia raka nerki przed kabozantynibem (aksytynib/sorafenib – schematy nieoceniane w niniejszym opracowaniu, pazopanib, sunitynib), jak i zaproponowane nowe schematy leczenia (pazopanib/sunitynib → niwolumab → kabozantynib) mają mechanizmy działania ukierunkowane na VEGF (tabela poniżej).



**Tab. 2: Mechanizm działania aksytynibu, pazopanibu, sorafenibu i sunitynibu**

Substancja czynna	Mechanizm działania	Źródło
Aksytynib	Aksytynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3.	ChPL Inlyta
Pazopanib	Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3.	ChPL Votrient
Sorafenib	Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza <i>in vitro</i> . Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza oraz w unaczynieniu guza (CRF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- $\beta$ ).	ChPL Nexavar
Sunitynib	Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$ i PDGFR $\beta$ ), receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3).	ChPL Sutent

W opinii analityków Agencji, wydaje się, iż proponowana zmiana nie ma charakteru pozarejestacyjnego, gdyż oba oceniane leki, które są stosowane w I linii (sunitynib i pazopanib), będące substancjami celowanymi na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, są i będą stosowane **przed** kabozantynibem.

Z pisma przekazanego Agencji przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. M. Krzakowskiego wynika, iż „NFZ interpretuje zapis w programie lekowym: „udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VGFR)” jako terapia zastosowana **bezpośrednio przed** kabozantynibem(...)”. Zgodnie z przesłaną przez NFZ interpretacją, zastosowanie pomiędzy sunitynibem/pazopanibem a kabozantynibem niwolumabu (który wg ChPL Opdivo jest przeciwciałem monoklonalnym) jest wskazaniem pozarejestacyjnym i wymaga oceny Agencji.

Ponieważ w piśmie MZ wskazano jedynie konkretne schematy terapii w III linii leczenia raka nerki dotyczące kabozantynibu, analitycy Agencji uznali, że pozostałe kryteria włączenia do programu pozostają bez zmian.

### 2.2.1. Zmiany dotyczące niwolumabu

Niniejsze opracowanie dotyczy w szczególności oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania niwolumabu w leczeniu raka nerki w III linii leczenia w schematach:

- interferon  $\alpha$  → aksytynib → niwolumab,
- sunitynib → ewerolimus → niwolumab,
- sunitynib → aksytynib → niwolumab,
- sunitynib → kabozantynib → niwolumab,
- pazopanib → ewerolimus → niwolumab,
- pazopanib → aksytynib → niwolumab,
- pazopanib → kabozantynib → niwolumab.

Obecnie niwolumab w III linii leczenia jest stosowany po schemacie interferon  $\alpha$  → sorafenib/pazopanib. Zaproponowana zmiana umożliwi stosowanie niwolumabu w III linii leczenia po każdej substancji refundowanej w ramach programu lekowego w II linii leczenia (z wyj. niwolumabu).

W karcie ChPL Opdivo (niwolumab) w pkt. 4.1. *Wskazania do stosowania* zapisano, iż „Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych”. Ponieważ nie sprecyzowano, jaką konkretnie uprzednią terapię powinien otrzymać pacjent, zaproponowane zmiany, w opinii analityków Agencji są zmianami mieszczącymi w zakresie wskazań rejestracyjnych.

Ponieważ w piśmie MZ wskazano jedynie konkretne schematy terapii w III linii leczenia raka nerki dotyczące niwolumabu, analitycy Agencji uznali, że pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego pozostają bez zmian.

**W opinii analityków Agencji, zważywszy na fakt, iż zaproponowane zmiany mieszczą się w zakresie wskazań zarejestrowanych dla produktu leczniczego Opdivo, ewentualne ich wdrożenie winno mieć miejsce w drodze decyzji administracyjnej wydanej po złożeniu wniosku, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt. 1 ustawy o refundacji.**



### 2.2.1. Zmiany dotyczące nefrektomii

W opracowaniu ocenie podlega zasadność zmiany kryterium kwalifikacji w programie leczenia raka nerki (dla wszystkich leków w programie prócz temsyrolimusu):

- „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)” poprzez następujące doprecyzowanie:
  - „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)” z wyjątkiem sytuacji gdy:
    - a) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii;
    - b) w badaniach obrazowych wykonanych przed zabiegiem jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii).”

Zapisy obecnego programu lekowego uniemożliwiają włączenie chorych, u których nie wykonano nefrektomii (nie dotyczy to temsyrolimusu i interferonu  $\alpha$ , dla których nie ma konieczności przeprowadzenia nefrektomii. Interferon  $\alpha$  nie jest finansowany w ramach programu, ale w ramach katalogu chemioterapii). Zaproponowane zmiany umożliwią włączenie pacjentów do programu lekowego leczenia raka nerki w przypadkach, kiedy wykonanie nefrektomii nie jest możliwe, co, w opinii analityków, rozszerzy populację leczoną w ramach programu.

Z pisma przekazanego Agencji przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. M. Krzakowskiego wynika, iż brak możliwości zakwalifikowania do programu z powodu niewykonania nefrektomii dotyczy około 15% chorych.

### 3. Podsumowanie

#### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510), pismem z dnia 25.07.2018 r. znak PLR.4604.468.2018.1.ISO (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 6.08.2018 r. materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących w szczególności skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu i niwolumabu w leczeniu raka nerki w poniższych ścieżkach sekwencyjnego stosowania:

- sunitynib → niwolumab → kabozantynib,
- pazopanib → niwolumab → kabozantynib.
- interferon  $\alpha$  → aksytynib → niwolumab,
- sunitynib → ewerolimus → niwolumab,
- sunitynib → aksytynib → niwolumab,
- sunitynib → kabozantynib → niwolumab,
- pazopanib → ewerolimus → niwolumab,
- pazopanib → aksytynib → niwolumab,
- pazopanib → kabozantynib → niwolumab.

Dodatkowo zlecono ocenę zasadności zmiany kryterium kwalifikacji w programie leczenia raka nerki (dla wszystkich leków w programie prócz temsyrolimusu):

- „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)”

poprzez następujące doprecyzowanie:

- „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)” z wyjątkiem sytuacji gdy:
  - c) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii;
  - d) w badaniach obrazowych wykonanych przed zabiegiem jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii).”

#### Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania z osobami chorymi na raka nerki. Tylko w jednych z wytycznych (KCE) wskazano, że dotyczą one osób dorosłych, w pozostałych dokumentach nie odnaleziono informacji czy dotyczą one dzieci, dorosłych, czy też wszystkich pacjentów bez ograniczeń wiekowych.

W wytycznych KCE wskazano pierwszą i drugą linię leczenia ogólnoustrojowego, w wytycznych ESMO oraz PTOK ograniczono się do trzech linii leczenia ogólnoustrojowego, a w wytycznych NCCN oraz SEOM nie wskazano, jaką liczbą linii terapii ogólnoustrojowej może być leczony pacjent z rakiem nerki. Wytyczne NCCN wymieniają leki pierwszej linii oraz leki możliwe do zastosowania w dalszych liniach, a wytyczne SEOM wskazują na wytyczne dotyczące pierwszej linii leczenia oraz drugiej i kolejnych.

W wytycznych NCCN w kolejnych liniach leczenia (po I linii leczenia ogólnoustrojowego) można zastosować: udział w badaniu klinicznym, kabozantynib (preferowany), niwolumab (preferowany), aksytynib, lenwatynib + ewerolimus, ewerolimus, ipilimumab + niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, bewacyzumab, wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów, temsyrolimus oraz najlepsza opieka wspierająca (ang. *best supportive care*).

W wytycznych SEOM do leczenia ogólnoustrojowego pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia stosuje się: kabozantynib, niwolumab, lenwatynib + ewerolimus oraz aksytynib i ewerolimus.

W wytycznych ESMO wskazano, że w III linii leczenia rekomendowane jest włączenie pacjenta do uczestnictwa w badaniu klinicznym, lub:

- u pacjentów leczonych do tej pory dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie zarówno niwolumabu, jak i kabozantynibu. Jeżeli żadna z tych opcji nie jest dostępna, standardową opcją postępowania jest podanie ewerolimusu,
- u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem / kabozantynibem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu / niwolumabu, jeżeli jest on dostępny. W przypadku braku kabozantynibu można zastosować ewerolimus lub aksytynib,
- sorafenib w przypadku pacjentów uprzednio leczonych lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Dodatkowo, w takiej sytuacji klinicznej możliwe jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu, oraz ostatecznie można zastanowić się nad podaniem innego inhibitora kinazy tyrozynowej lub próbą ponownego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, który był już wcześniej zastosowany u danego pacjenta.

Wytyczne PTOK wskazują, że w II i III linii leczenia możliwe są do zastosowania:

- w grupie chorych po zastosowaniu cytokin: aksytynib, sorafenib, pazopanib,
- grupa chorych po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii): ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie).

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

Wytyczne KCE nie odnoszą się do leczenia III linii u pacjentów z rakiem nerki.

#### Zmiany dotyczące kabozantynibu i niwolumabu w świetle wytycznych klinicznych

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

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

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

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

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

Wytyczne KCE nie odnoszą się do leczenia III linii u pacjentów z rakiem nerki.

#### Zmiany dotyczące nefrektomii w świetle wytycznych klinicznych

W wytycznych NCCN wskazano, że zastosowanie farmakoterapii (w I. oraz kolejnych liniach leczenia) w przypadku braku nefrektomii (częściowej lub radykalnej) jest możliwe u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającą komponentą raka jasnokomórkowego:

- ✓ z nowotworem w stadium zaawansowania T1a, z nawrotem choroby, po ablacji z nadzorem lub po nadzorze,
- ✓ z nowotworem w stadium zaawansowania T1b po nadzorze,
- ✓ z nowotworem w stadium zaawansowania IV, po nefrektomii cytoredukcyjnej, a także w przypadku gdy zmiana nowotworowa jest zmianą nieresekcyjną.

W wytycznych PTOK wskazano, że leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki, nie mniej jednak w dokumencie tym, nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy też radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W wytycznych określono, że wyniki badań wykazały, że przeprowadzenie nefrektomii przed wdrożeniem leczenia interferonem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoterapię bez wcześniejszej nefrektomii. Przeprowadzenie nefrektomii może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania.

W wytycznych ESMO wskazano, że w przypadku leczenia raka nerki z przerzutami nefrektomia cytoredukcyjna jest rekomendowana u osób z dobrym poziomem sprawności, nie jest natomiast rekomendowana u pacjentów z niskim poziomem sprawności. Wytyczne nie odnoszą się natomiast do dalszej farmakoterapii u takich pacjentów.

W wytycznych SEOM oraz KCE nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy też radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

#### **Analiza kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa badania odnoszące się do zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia (po niepowodzeniu terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) i m.in. niwolumab:

- 1 badanie eksperymentalne: randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe fazy III, w układzie grup równoległych - RCT METEOR (publikacje Choueiri 2015 i Choueiri 2016), porównujące kabozantynib z ewerolimusem u pacjentów po nieskuteczności wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF. Jest to

badanie rejestracyjne dla kabozantynibu we wskazaniu rak nerkowokomórkowy, opisane też w AWA OT.4351.11.2017;

- 1 badanie obserwacyjne (Barata 2018) – retrospektywne wielośrodkowe badanie przeprowadzone w populacji osób z rakiem nerkowokomórkowym, z progresją choroby, które otrzymywały wcześniej minimum jeden kurs terapii VEGF-TKI. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w tym badaniu są podane jedynie w zależności od tego, jaki lek pacjenci otrzymywali jako pierwszy po wystąpieniu progresji po terapii IC. Nie jest jasne, czy w badaniu uczestniczyły osoby, które otrzymywały konkretnie schemat sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib, stąd postanowiono nie włączać tego badania do opracowania.

Wszyscy pacjenci w RCT METEOR, przed podaniem kabozantynibu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię przeciwnowotworową za pomocą VEGFR TKI (do VEGFR TKI zalicza się też pazopanib i sunitynib).

Ponadto, 4-6% osób w każdej z grup otrzymywało uprzednio przeciwciało monoklonalne – niwolumab, co pozwala przypuszczać, że niewielki odsetek pacjentów w RCT METEOR otrzymywał kabozantynib po niwolumabie i po przynajmniej jednym kursie terapii VEGFR TKI (w tym m.in. pazopanibie lub sunitynibie).

Brak jest danych nt. odsetków pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwnowotworową, gdy kabozantynib był podawany w III linii ściśle w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib.

Nie przedstawiono wyników badania METEOR w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy kabozantynib był podawany w III linii w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib).

Nie jest pewne, czy skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu podawanego w rozpatrywanych schematach nie różnią się względem populacji ogólnej z badania, dla której wyniki przedstawiono w AWA OT.4351.11.2017.

Jest to jedyne odnalezione badanie eksperymentalne, w którym kabozantynib był podawany m.in. w III linii, prawdopodobnie w rozpatrywanych schematach, jednak brak konkretnych danych uniemożliwia wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego w III linii (po niwolumabie i pazopanibie/sunitynibie).

Ocena jakości badania METEOR oraz skuteczności i bezpieczeństwa są dostępne w AWA OT.4351.11.2017 na stronach odpowiednio: 30-32 , 33-40.

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

Badanie Check Mate 025 jest to badanie będące wielośrodkową, otwartą, randomizowaną próbą kliniczną, przeprowadzoną w schemacie 2 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. Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%). Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu niwolumabu oraz 411 w ramieniu ewerolimusu.

Wszyscy pacjenci w RCT Check Mate 025, przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię antyangiogenną - sunitynibem, pazopanibem lub aksytynibem w jednym lub dwóch (II linia) (28%) schematach terapeutycznych.

Pozwala to przypuszczać, że w badaniu Check Mate 025 uczestniczyła część osób (ok. 30%), która mogła otrzymywać niwolumab w III linii leczenia w wybranych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.:

- sunitynib → aksytynib → niwolumab,
- pazopanib → aksytynib → niwolumab,

Jednym z kryteriów włączenia do badania była wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią). Oznacza to, że w badaniu mogli uczestniczyć pacjenci, którzy otrzymywali przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu także np. interferon  $\alpha$  w ocenianym schemacie:

- interferon  $\alpha$  → aksytynib → niwolumab.

Jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu było m.in. wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR (np. ewerolimus), przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.:

- pazopanib → ewerolimus → niwolumab,
- sunitynib → ewerolimus → niwolumab.

W badaniu nie uczestniczyły osoby, które mogłyby otrzymywać połączenie następujących substancji:

- sunitynib → kabozantynib → niwolumab,

- pazopanib → kabozantynib → niwolumab

przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie.

Nie przedstawiono wyników badania Check Mate 025 w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu.

Nie jest pewne, czy skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu podawanego w rozpatrywanych schemacie nie różnią się względem populacji ogólnej z badania, dla której wyniki przedstawiono w AWA OT.4351.30.2016

Jest to jedyne odnalezione badanie eksperymentalne, w którym niwolumab był podawany u części uczestników badania w III linii, prawdopodobnie w rozpatrywanych schematach.

Ocena jakości badania CheckMate 025 oraz skuteczności i bezpieczeństwa są dostępne w AWA OT.4351.30.2016 na stronach 31-44.

W publikacjach opisujących badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do niwolumabu w raku nerkowokomórkowym (Giorgi 2018 i Vitale 2018), wykazano, że podanie niwolumabu w III linii leczenia pozwalało na osiągnięcie następujących efektów:

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

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

Przez wzgląd na kryteria włączenia pacjentów do badań, m.in. co najmniej jedna uprzednia terapia lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab) oraz fakt, że osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi jest prawdopodobne, że część pacjentów mogła otrzymywać któryś z ocenianych w niniejszym opracowaniu schematów z niwolumabem podawanym w III linii leczenia raka nerki, jednak nie jest pewne jaka to część. Nie przedstawiono wyników w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu.

#### **Wpływ na wydatki NFZ**

Przy założeniu, że do leczenia kabozantynibem w III linii będzie się kwalifikowało 110 osób, a do leczenia niwolumabem 166 osób, łączne koszty, jakie będzie musiał ponieść płatnik wyniosą 112 mln 225 tys. zł. Należy mieć na uwadze znaczne ograniczenie możliwości wnioskowania o rocznych kosztach terapii – przedstawione oszacowania dotyczą tylko i wyłącznie kosztu substancji czynnej, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, obliczonego na podstawie dawkowania zgodnego z kartą ChPL, przy założeniu ciągłego stosowania leków przez okres 1 roku, bez uwzględnienia realnych kosztów tych substancji

Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania nie dotyczą wpływu na budżet płatnika publicznego scenariusza, w którym dla określonej w zleceniu MZ populacji zostanie zniesiony warunek wykonania nefrektomii celem włączenia do leczenia lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, prócz temsyrolimusu.



## 4. Problem zdrowotny

### ICD10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej

#### Definicja

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Źródło: Szczeklik 2016

#### Klasyfikacja

Podział RCC w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których się wywodzi, przedstawiono w tabeli:

Tabela 1. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	Zespół VHL	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych (ang. <i>chromophilic carcinoma</i> )	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2)	Obustronny, wielogniskowy	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny (ang. <i>chromophobic carcinoma</i> )	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikro-naczynia
Onocytoma	5	Zespół Brit-Hogg-Dube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

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

Źródło: PTOK 2013

#### Ocena Zaawansowania

Tabela 2. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM

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

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

Źródło: PTOK 2013

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

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

Źródło: PTOK 2013

## Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2014 roku w Polsce odnotowano 4921 nowych zachorowań (2987 u mężczyzn i 1934 u kobiet) i 2525 zgonów (odpowiednio, 1591 i 934) spowodowanych RCC — standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 7,5/100 000/rok, a standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość 3,27/100 000/rok.

**Tabela 4. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2014. Dane KRN**

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

**Tabela 5. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2014. Dane KRN**

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014
<b>Mężczyźni</b>	1263	1416	1574	1611	1591
<b>Kobiety</b>	696	840	954	937	934
<b>Ogółem</b>	1959	2256	2528	2548	2525

Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013, AWA OT.4351.11.2017

## Etiologia i patogenezę

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowatego RCC).

Najważniejszymi czynnikami etiopatogenetycznymi związanymi z trybem życia są:

- palenie tytoniu,
- otyłość,
- nadciśnienie tętnicze,
- narażenia zawodowe ( wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen, perchloroetylen, kadm, azbest),
- nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- napromienianie miednicy.

Źródło: Szczeklik 2016



## Rozpoznanie

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

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

## Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

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

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

Tabela 6. Kategorie rokownicze według MSKCC

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

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

**Leczenie** – patrz rozdz. 5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.

## 5. Interwencja oceniania

### 5.1. Charakterystyka ocenianych technologii lekowych

Poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne niwolumab i kabozantynib podawanych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, który stanowi załącznik B.10. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.

Tabela 7. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Kabozantyn b w postaci (S)-jabłczanu kabozantynibu	Niwolumab
Kod ATC	L01XE26 – lek przeciwnowotworowy, inh bitor kinaz białkowych	L01XC17 - lek przeciwnowotworowy, przeciwciało monoklonalne
Droga podania	Doustna	Dożylna
Dopuszczenie do obrotu	09.09.2016 r.	19.06.2015 r. w raku nerkowokomórkowym 06.04.2016 r.
<b>Wskazania zarejestrowane [na podst. pkt 4.1. ChPL]</b>	<p>Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka,</li> <li>- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).</li> </ul>	<p><u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><b><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u></b> <b>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</b></p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma, cHL</i>)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymbemem z wedotyłą.</p> <p><u>Łuszczyk rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN</i>)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu łuszczykowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem CABOMETYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zalecana dawka produktu CABOMETYX wynosi 60 mg raz na dobę.</p>	<p>Leczenie powinni rozpocząć i nadzorować lekarze doświadczeni w leczeniu nowotworów. <u>OPDIVO w monoterapii</u> Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie a bo 480 mg niwolumabu podawanego co 4</p>

	Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	<p>tygodnie, tak jak przedstawiono to poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="1160 181 2045 304"> <thead> <tr> <th data-bbox="1160 181 1503 240">Wskazanie do stosowania w monoterapii</th> <th data-bbox="1503 181 2045 240">Zalecana dawka i czas infuzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1160 240 1503 304">Rak nerkowokomórkowy</td> <td data-bbox="1503 240 2045 304">240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jeśli u pacjenta z rakiem nerkowokomórkowym jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg.</p>	Wskazanie do stosowania w monoterapii	Zalecana dawka i czas infuzji	Rak nerkowokomórkowy	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Wskazanie do stosowania w monoterapii	Zalecana dawka i czas infuzji					
Rak nerkowokomórkowy	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut					
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, receptor czynnika komórek macierzystych, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.	<p>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 mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin.</p> <p>Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu i ipilimumabu powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>				

Źródło: ChPL Cabometyx, ChPL Opdivo, AWA OT.4351.30.2016, AWA OT.4351.11.2017

### 5.1.1. Wcześniejsze oceny Agencji

Zastosowanie niwolumabu i kabozantynibu w leczeniu raka nerki było już przedmiotem oceny Agencji – tabela poniżej przedstawia zestawienia wydanych rekomendacji i stanowisk dla obu leków.

**Tab. 3 Wcześniejsze oceny Agencji dot. niwolumabu i kabozantynibu w leczeniu raka nerki**

Nazwa, numer dokumentu, data	Treść rekomendacji / stanowiska	Uzasadnienie rekomendacji / stanowiska
<p><b>Rekomendacja nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</b> produktów leczniczych Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. powl. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. powl. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.</p>	<b>Kabozantynib</b>
		<p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonej oceny, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu, ale pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.</p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie kabozantynibu może zmniejszać ryzyko zgonu o 34% oraz wydłużyć czas przeżycia wolny od progresji choroby o 49% w porównaniu z ewerolimusem oraz wydłużać czas do progresji choroby o ponad 40% w porównaniu z aksytynbem. Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie bezpośrednie z ewerolimusem oparto na jednym badaniu RCT, którego założenia dot. kwalifikacji pacjentów odbiegają od zapisów wnioskowanego programu lekowego, zaś w przypadku porównania z aksytynibem dokonano porównania pośredniego w postaci metaanalizy sieciowej, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie z uwagi na charakter samej metody. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na obiecujące efekty w leczeniu raka nerki z wykorzystaniem kabozantynibu.</p> <p>Konieczne jest zwrócenie uwagi na fakt, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w pierwszej linii leczenia raka nerki możliwe jest stosowanie temsyrolimusu u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC. W ramach badań klinicznych włączonych do analizy nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu po niepowodzeniu terapią temsyrolimusem. Zatem brak danych dotyczących takiej ścieżki postępowania, sugeruje na konieczność zawężenia pod tym kątem populacji mogącej stosować lek Cabometyx.</p> <p>Należy także mieć na uwadze, że stosowanie tej technologii może wiązać się z gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z ewerolimusem pod względem występowania m.in. biegunek, zmęczenia, czy nudności, aczkolwiek nie odnotowano różnic w jakości życia pacjentów pomiędzy porównywanymi interwencjami.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Osiągnięte wartości ICUR znacznie przekraczają ustalony próg efektywności.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją kabozantynibu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 14 mln zł i 41,6 mln zł w kolejnych latach finansowania bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Należy przy tym mieć na uwadze, że przeprowadzone oszacowania dotyczące populacji, która stosować będzie lek, mogą odbiegać od rzeczywistych warunków.</p> <p>Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p> <p>Warto także mieć na uwadze, że obecnie w Polsce dostępny, jednak nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu, jest niwolumab, który może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analiz przedstawiono porównanie kabozantynibu vs. niwolumabu, które wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść kabozantynibu w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego. Należy przy tym wskazać, że porównanie przeprowadzono pośrednio przez wspólny komparator, co może ograniczać wnioskowanie w tym zakresie. W odniesieniu do efektywności kosztowej dla tego porównania w przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS kabozantynib jest terapią dominującą, aczkolwiek należy wziąć pod uwagę, że dla niwolumabu nie została</p>

Nazwa, numer dokumentu, data	Treść rekomendacji / stanowiska	Uzasadnienie rekomendacji / stanowiska
<b>Kabozantynib</b>		
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017 z dnia 29 maja 2017 roku</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2017 z dnia 29 maja 2017 roku</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2017 z dnia 29 maja 2017 roku</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantyn b) [dot. wszystkich wnioskowanych prezentacji leku – dop. analityka Agencji], w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce.</b></p> <p>Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zwraca uwagę, że w zapisach projektu programu lekowego brak jest jednoznacznego odniesienia się do skali MSKCC, co może skutkować niejednorodną kwalifikacją pacjentów do programu: tę część opisu programu należy uściślić. Jednocześnie, kryteria włączenia powinny być zawężone do chorych po nefrektomii lub z udokumentowanym brakiem możliwości wykonania nefrektomii.</p>	<p>wydana decyzja refundacyjna i możliwe jest jeszcze wdrożenie umowy podziału ryzyka dla tego leku, co może zmienić wnioskowanie w odniesieniu do wyników porównania kabozantyn b vs niwolumab.”</p> <p>„Kabozantynib jest inhibitorem drobnocząsteczkowym, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w II linii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki oceniano w badaniu III fazy METEOR (Choueiri 2015, 2016). W ramieniu kontrolnym tego badania stosowano ewerolimus. Wyniki badania METEOR wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 3,9 miesiąca w grupie ewerolimusu. W przypadku przeżycia całkowitego mediana przeżycia w grupie leczonej kabozantynibem wyniosła 21,4 miesięcy oraz 16,5 miesięcy w grupie leczonej ewerolimusem. W odniesieniu do oceny jakości życia, nie obserwowano istotnych różnic porównując oba ramiona badania. Stosowanie kabozantynibu obciążone jest, jednak, klinicznie istotną toksycnością. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu METEOR, w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka, zmęczenie oraz nudności. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczano ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej, biegunkę, nudności. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kabozantynibu w miejsce ewerolimusu jest bardziej skuteczne lecz droższe. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynibu z ewerolimusem oraz dla porównania pośredniego kabozantynibu z aksytynibem znacznie przekracza próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji [usunięto zapis – tajemnica przedsiębiorstwa – dop. analityk Agencji] zł. Terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i w ślad za analizą weryfikacyjną AOTM Rada nie odnosi się w niniejszym stanowisku do porównania efektywności kosztowej kabozantynibu i immunoterapii. Na cztery instytucje, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Cabometyx w leczeniu raka nerki 2 agencje (...) wydały w 2016 r. rekomendację negatywną. Pozostałe dwie Agencje (...) są aktualnie w trakcie oceny leku Cabometyx. Cabometyx jest obecnie finansowany w 6 krajach UE i EFTA, w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski.”</p>
<b>Niwolumab</b>		
<p><b>Rekomendacja nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego</b></p>	<p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu o 15% oraz wydłużyć czas przeżycia całkowitego o 27%. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz liczne rozbieżności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a charakterystyką badania. Jednocześnie należy wskazać, że zaproponowany program lekowy zawiera zapisy, które mogą być różnie interpretowane, zatem zasadne wydaje się ich doprecyzowanie, tak, aby nie budziły wątpliwości pod kątem wcześniej stosowanej terapii. Obecny zapis umożliwi interpretację wskazującą, że populacją kwalifikującą się do programu lekowego mogą być także pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii opartej na interferonie, zaś kwestia ta nie została uwzględniona w ramach analiz wnioskodawcy.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami</p>

Nazwa, numer dokumentu, data	Treść rekomendacji / stanowiska	Uzasadnienie rekomendacji / stanowiska
<b>Kabozantynib</b>		
	„Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”.	<p>związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia, parametryzowaniem krzywych przeżycia oraz ekstrapolacją danych znacznie poza horyzont czasowy z badania.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją niwolumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości [usunięto zapis – tajemnica przedsiębiorstwa – dop. analityk Agencji] zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Ponadto należy wskazać, że analiza wpływu na budżet uwzględniła również przejście rynku aksytynibu, który nie został uwzględniony w pozostałych analizach jako terapia alternatywna, zatem nieznanne są wyniki dot. skuteczności i opłacalności wnioskowanej technologii dla tego porównania.</p> <p>Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.”</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) [dot. obu wnioskowanych prezentacji leku – dop. analityka Agencji] w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”.</b></p>	<p>„W pojedyńczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, stwierdzono nieznaczne (choć statystycznie istotne) wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi ewerolimusem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu, oraz wskazanych przez producenta mechanizmach podziału ryzyka, leczenie raka nerki niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.”</p>

Źródło: RP\_33\_2017, SRP\_55\_2017, SRP\_56\_2017, SRP\_57\_2017, RP\_71\_2016, SRP\_119\_2016, SRP\_120\_2016



## 5.2. Charakterystyka nefrektomii

### Nefrektomia radykalna

Doszczętnie usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. Operację przeprowadza się z dostępu przezotrzewnowego lub lędźwiowego, w zależności głównie od wielkości guza oraz możliwości szybkiego dotarcia do szypuły naczyniowej nerki. Dostęp przezotrzewnowy wybiera się zwykle, gdy czop nowotworowy dochodzi do żyły głównej dolnej lub prawego przedsionka serca. Wtedy dodatkowo wykonuje się trombektomię (tj. usunięcie czopu nowotworowego ze światła żyły), a w razie konieczności również rekonstrukcję żyły.

Nefrektomię laparoskopową z dostępu lędźwiowego wykonuje się w przypadku mniejszych guzów nerki (<10 cm). W każdym przypadku usuwa się regionalne węzły chłonne, w celu określenia stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM.

Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znacznie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

### Operacja nerkooszczędzająca (ang. *nephron sparing surgery – NSS*)

Polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmiętej części nerki. Operację taką można rozważyć jedynie u wybranych chorych, u których niewielki guz (do 4 cm) znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, albo jeżeli stwierdza się istotne wskazania do zachowania nerki (np. jedyna nerka, guzy obu nerek, istotne upośledzenie czynności drugiej nerki).

Nefrektomia częściowa wykonywana metodą otwartą lub laparoskopowo w raku ograniczonym do narządu wiąże się z rokowaniem porównywalnym z nefrektomią radykalną. U chorych, których stan zdrowia nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, lub w przypadku chorych z krótkim przewidywalnym czasem przeżycia sugerowane są alternatywne metody leczenia RCC, takie jak przezskórne techniki z kontrolą radiologiczną oraz techniki minimalnie inwazyjne np. przezskórna ablacja z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja z wykorzystaniem mikrofal, lasera czy ablacja zogniskowaną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu.

Źródło: PTOK 2013, Szczeklik 2016

### Nefrektomia przeprowadzana przed wdrożeniem terapii systemowych w RCC

W toku prac nad raportem odnaleziono publikację poglądową *Vaishampayan 2016*, dotyczącą roli nefrektomii w raku nerki w erze terapii immunologicznych i celowanych. Autor publikacji przedstawił argumenty za i przeciw przeprowadzeniu nefrektomii w przerzutowym RCC.

Argumenty przemawiające za przeprowadzeniem nefrektomii w mRCC: kontrola objawów z pierwotnego guza, wyniki badań III fazy wykazały korzyść odnośnie do przeżycia całkowitego u pacjentów po nefrektomii, resekcja opornych klonów (ang. *resection of resistant clones*), odnotowano długoczasową remisję po chirurgicznej resekcji mRCC, pacjenci po nefrektomii stanowili 90% populacji w badaniach RCT nad lekami na mRCC.

Argumenty przemawiające przeciw przeprowadzeniu nefrektomii w mRCC: powikłania pooperacyjne, nie wykazano korzyści z przeprowadzenia nefrektomii w przypadku terapii celowanych, brak nefrektomii nie ma związku z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie terapią systemową, konieczność przeprowadzenia nefrektomii opóźnia wdrożenie terapii systemowej, upośledzenie klirensu kreatyniny, zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego, jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z chorobami współistniejącymi i niskim poziomem sprawności odnieśli korzyść z przeprowadzenia nefrektomii.

Autor podkreśla jednak, że potrzebne są dalsze badania dotyczące wyników zdrowotnych uzyskiwanych przez pacjentów po nefrektomii i bez niej, leczonych terapiami systemowymi.

Źródło: *Vaishampayan 2016*

Odnośnie do braku korzyści z przeprowadzenia nefrektomii w przypadku terapii celowanych, jeden z ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii wskazał, że było przeprowadzane jedno badanie (CARMENA – dot. podania sunitynibu u pacjentów bez nefrektomii i po nefrektomii), jednak jego wyniki nie uzasadniają zmiany dotychczasowego postępowania (tj. odejścia od konieczności przeprowadzania nefrektomii) i wymagają



potwierdzenia („zastrzeżenia – wyniki przedstawione jedynie w postaci doniesienia podczas konferencji i nieopublikowane w pełnej postaci oraz kwalifikowanie chorych z kategorią rokowania pośredniego lub niekorzystnego, przedwczesne przerwanie badania po włączeniu 456 zamiast 576 chorych, wykonanie odroczonej nefrektomii u 16% chorych leczonych pierwotnie sunitynibem”).

*Źródło: korespondencja z ekspertami*

## 6. Ocena proponowanych zmian

W opracowaniu uwzględniono rekomendacje i wytyczne kliniczne, dane odnalezione w ramach wykonanego przeglądu oraz opinie ekspertów klinicznych.

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Niniejszy rozdział dotyczy oceny proponowanych zmian w odniesieniu do odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *Prescrire International* ([www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org));
- AHRQ – *Agency for Health Research and Quality* (<https://www.ahrq.gov/r>);
- *Trip DataBase* ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com));
- ESMO – *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/>);
- EORTC – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (<http://www.eortc.org/>);
- NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/>);
- ASCO – *American Society of Clinical Oncology* (<http://www.asco.org/>);
- NCI – *National Cancer Institute* (<http://www.cancer.gov/>);
- NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* (<http://www.nccn.org/>);
- *Organization of European Cancer Institutes* (<http://www.oeci-eeig.org/>);
- ENCR – *European Network of Cancer Registers* (<http://www.eortc.org/>);
- KCE – *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>);
- NGC – *National Guideline Clearinghouse* (<https://www.guideline.gov/>);
- NZGG – *New Zealand Guidelines Group* (<https://www.health.govt.nz/>);
- NHMRC – *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- RNAO – *Registered Nurses Association of Ontario* (<http://www.rnao.org/>);
- PTOK – *Polska Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>);
- *Polskie Towarzystwo Urologiczne* (<http://www.pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 30-31.07.2018 r. Do niniejszego opracowania włączano rekomendacje dotyczące leczenia raka nerki w stadium zaawansowanym (zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego). W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji z danego kraju / regionu, do opracowania włączano najbardziej aktualną wytyczną.

Odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej: wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2018 roku, wytyczne hiszpańskie *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) z 2017 roku, wytyczne europejskie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2016 roku, wytyczne belgijskie *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) z 2015 roku oraz wytyczne polskie *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK) z 2013 roku.

W poniżej tabeli przedstawiono informacje dotyczące leczenia pacjentów z rakiem nerki w III linii leczenia oraz informacje odnoszące się do wykonania lub braku przeprowadzenia nefrektomii.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu raka nerki wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2018 (Stany Zjednoczone)	<p><b>Wytyczne dotyczące raka nerki.</b></p> <p>Postępowanie z rakiem nerki wytyczne dzielą na stopień zaawansowania nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium I (pT1a) – częściowa nefrektomia (preferowana) lub radykalna nefrektomia (w przypadku braku możliwości wykonania nefrektomii częściowej lub centralnej lokalizacji guza) lub aktywny nadzór (możliwy do rozważenia u wybranych pacjentów – ang. <i>active surveillance</i>) lub ablacja guza (możliwa do rozważenia u wybranych pacjentów);</li> <li>▪ stadium I (pT1b) – częściowa lub radykalna nefrektomia.</li> </ul> <p>Terapią uzupełniającą leczenie raka nerki w I stadium zaawansowania (pT1a, p1b) jest nadzór (ang. <i>surveillance</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium II oraz III – radykalna lub częściowa nefrektomia, jeżeli jest klinicznie akceptowalna.</li> </ul> <p>Dla pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz wysokim ryzykiem (tnz. <math>\geq T3</math> lub przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, lub wystąpienie obu tych kryteriów jednocześnie) preferuje się udział w badaniu klinicznym lub nadzór (ang. <i>surveillance</i>) lub podawanie sunitynibu przez okres 1 roku (kategoria 2B);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium IV – nefrektomia z metastazektomią (w przypadku potencjalnie resekcyjnej zmiany u pacjentów z oligometastatyczną postacią choroby) lub usunięcie przerzutów techniką ablacji (wśród pacjentów niebędących kandydatami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego), w tych przypadkach klinicznych w razie nawrotu proponuje się postępowanie opisane poniżej; nefrektomia cytotoredukcyjna (u wybranych pacjentów z wieloma przerzutami – dalsze leczenie zgodnie z poniższym opisem) u pacjentów z nieresekcyjną zmianą nowotworową należy zaproponować leczenie opisane poniżej.</li> </ul> <p>U wszystkich pacjentów z dominującą komponentą jasnokomórkowego raka nerki w I, II, III i IV stadium zaawansowania, po nawrocie choroby po leczeniu chirurgicznym, a także wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania ze zmianą nieoperacyjną, <u>terapia I linii mogą być:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym,</li> <li>✓ pazopan b (kategoria 1, preferowany),</li> <li>✓ sunitynib (kategoria 1, preferowany),</li> <li>✓ ipilimumab + niwolumab (kategoria 1, preferowana w grupach osób z pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem; kategoria 2B, w grupie osób z korzystnym rokowaniem),</li> <li>✓ bewacyzumab + interferon alfa-2b (kategoria 1),</li> <li>✓ temsyrolimus (kategoria 1, w grupie osób z pośrednim rokowaniem; kategoria 2B, dla wybranych pacjentów z pozostałych grup ryzyka),</li> <li>✓ aksytynib,</li> <li>✓ kabozantynib (dla pacjentów z grup niekorzystnego oraz pośredniego ryzyka),</li> <li>✓ wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów,</li> <li>✓ aktywny nadzór (ang. <i>active surveillance</i>) dla wybranych, bezobjawowych pacjentów, oraz</li> <li>✓ najlepsza opieka wspierająca (ang. <i>best supportive care</i>).</li> </ul> <p>U wszystkich pacjentów z dominującą komponentą jasnokomórkowego raka nerki w I, II, III i IV stadium zaawansowania, po nawrocie choroby, a także wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania ze zmianą nieoperacyjną, <u>po terapii I linii można zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym,</li> <li>✓ kabozantynib (kategoria 1, preferowany),</li> <li>✓ niwolumab (kategoria 1, preferowany),</li> <li>✓ aksytynib (kategoria 1),</li> <li>✓ lenwatynib + ewerolimus (kategoria 1),</li> <li>✓ ewerolimus,</li> <li>✓ ipilimumab + niwolumab,</li> <li>✓ pazopan b,</li> <li>✓ sorafen b,</li> <li>✓ sunitynib,</li> <li>✓ bewacyzumab (kategoria 2B),</li> <li>✓ wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B),</li> <li>✓ temsyrolimus (kategoria 2B) oraz</li> <li>✓ najlepsza opieka wspierająca (ang. <i>best supportive care</i>).</li> </ul> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano.</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury.</p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>
SEOM, 2017 (Hiszpania)	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki.</u></b></p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nefrektomia częściowa jest rekomendowana w stadium zaawansowania raka nerki T1, jeżeli jest to technicznie możliwe do wykonania (zarówno w guzach obecnych w obu nerkach, jak i u pacjenta z jedną funkcjonującą nerką). Nefrektomia radykalna jest rekomendowana do przeprowadzenia w stadium zaawansowania raka nerki T2-4 (poziom dowodów: III; stopień rekomendacji: A),</li> <li>▪ terapia uzupełniająca sunitynibem, podawanym rok czasu po przeprowadzeniu nefrektomii, może być opcją postępowania w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.</li> </ul> <p>Nie mniej jednak, w dalszym ciągu nie ma wystarczających dowodów, aby postępowanie takie było zalecane jako postępowanie rutynowe (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: C).</p> <p>Wytyczne odnoszą się również do roli zabiegu chirurgicznego w grupie osób z zaawansowanym rakiem nerki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częściowe usunięcie zmiany nowotworowej lub nefrektomia cytoredukcyjna są standardem postępowania w wybranej grupie pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki z korzystnym lub pośrednim rokowaniem. Zabieg ten powinien być jednak unikany u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym (siła dowodów: III; stopień rekomendacji: B),</li> <li>▪ metastazektomia może być rozważona do przeprowadzenia w wybranej grupie pacjentów z ograniczoną liczbą przerzutów oraz z długi okresem wolnym od choroby do pojawienia się przerzutów metachronicznych (poziom dowodów: III; stopień rekomendacji: B).</li> </ul> <p>Wytyczne odnoszą się m.in. do leczenia ogólnoustrojowego pacjentów z rakiem nerki <u>w II oraz kolejnych liniach leczenia</u>. W rekomendacji zamieszczono następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz przeciwwskazania do stosowania każdego z nich (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: D);</li> <li>▪ połączenie lenwatinib + ewerolimus jest kolejną ważną alternatywą dla pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B);</li> <li>▪ aksytynib i ewerolimus są skuteczne po terapii lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, nie powinny być stosowane przed wdrożeniem takiego leczenia u danego pacjenta (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B).</li> </ul> <p><b>Komentarz analityków Agencji:</b> w zakresie stosowania niwolumabu lub kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, nie sprecyzowano, czy ma być to II, czy też kolejna linia leczenia.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów).</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i opinie ekspertów.</p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (badanie o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> <p>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane</p> <p>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>postępowania – postępowanie opcjonalne</p> <p>D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p>E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p>
ESMO, 2016 (Europa)	<p><b><u>Wytyczne dotyczą diagnozowania, leczenia oraz obserwacji pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki.</u></b></p> <p>Wytyczne wskazują zalecenia dotyczące leczenia miejscowego oraz miejscowo zaawansowanego raka nerki. Są to m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częściowa nefrektomia jest rekomendowana jako leczenie we wszystkich przypadkach raka nerki w I stadium zaawansowania (T1) w przypadku uzyskania ujemnego marginesu chirurgicznego (poziom dowodów: III; stopień rekomendacji: C).</li> </ul> <p>Wytyczne wskazują zalecenia dotyczące leczenia raka nerki z przerzutami. Są to m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nefrektomia cytoredukcyjna jest rekomendowana u pacjentów z dobrym poziomem sprawności (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A), nie jest natomiast rekomendowana u pacjentów z niskim poziomem sprawności (poziom dowodów: III, stopień rekomendacji: B),</li> <li>▪ <u>III linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ po niepowodzeniu II linii leczenia rekomendowane jest włączenie pacjenta do uczestnictwa w badaniu klinicznym,</li> <li>✓ nie mniej jednak, bazując na wynikach ostatnich badań z niwolumabem i kabozantynibem, można wskazać, że: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów leczonych do tej pory dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie zarówno niwolumabu, jak i kabozantyn bu (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: A). Jeżeli żadna z tych opcji nie jest dostępna, standardową opcją postępowania jest podanie ewerolimusu (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B),</li> <li>○ u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu, jeżeli jest on dostępny (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: A). W przypadku braku kabozantynibu można zastosować ewerolimus lub aksytynib (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: C),</li> <li>○ u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz kabozantynibem, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: A). Również w tym przypadku alternatywą dla takiego postępowania jest rozpoczęcie terapii ewerolimusem lub aksytynibem (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: B),</li> <li>○ sorafenib wykazał aktywność w przypadku pacjentów uprzednio leczonych lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B). Dodatkowo, w takiej sytuacji klinicznej możliwe jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: A). Natomiast ostatecznie można zastanowić się nad podaniem innego inhibitora kinazy tyrozynowej lub próbą ponownego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, który był już wcześniej zastosowany u danego pacjenta (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: B).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury.</p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> <p>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne</p> <p>D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p>E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p>
KCE, 2015 (Belgia)	<p><b><u>Wytyczne dotyczą diagnozowania, leczenia oraz obserwacji osób dorosłych z rakiem nerki.</u></b></p> <p>W wytycznych wskazano m.in., że rekomendowane jest przeprowadzenie nefrektomii z intencją wyleczenia, w przypadku miejscowych zmian nowotworowych (stopień zaawansowania T1-T3 N0 M0) – siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: bardzo niski. W wytycznych nie odniesiono się do konieczności wykonania nefrektomii przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do leczenia III linii u pacjentów z rakiem nerki.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> środki własne (autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów).</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny.</p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p>Silna – pożądane efekty stosowania danej interwencji wyraźnie przewyższają efekty niepożądane (interwencja ta będzie zastosowana w praktyce klinicznej) lub efekty niepożądane stosowania danej interwencji wyraźnie przewyższają efekty pożądane (interwencja ta nie będzie zastosowana w praktyce klinicznej)</p> <p>Słaba – pożądane efekty stosowania danej interwencji prawdopodobnie przewyższają efekty niepożądane (interwencja ta prawdopodobnie będzie zastosowana w praktyce klinicznej) lub efekty niepożądane zastosowania danej interwencji prawdopodobnie przewyższają efekty pożądane (interwencja ta prawdopodobnie nie będzie stosowana w praktyce klinicznej).</p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>Wysoki – autorzy wytycznych są bardzo pewni, że rzeczywiste efekty stosowania danej interwencji są bardzo zbliżone do tych zaobserwowanych w badaniach (randomizowane badania kliniczne bez istotnych ograniczeń lub bardzo mocne wyniki z badań obserwacyjnych)</p> <p>Umiarkowana – autorzy wytycznych są umiarkowanie pewni, że rzeczywiste efekty stosowania danej interwencji będą prawdopodobnie bliskie do tych zaobserwowanych w badaniach (randomizowane badania kliniczne z istotnymi ograniczeniami lub nadzwyczaj silne dowody z badań obserwacyjnych)</p> <p>Niski – autorzy wytycznych mają ograniczone zaufanie co do oszacowanych efektów – mogą się one znacząco różnić od efektów rzeczywistych stosowania danej interwencji (randomizowane badania kliniczne z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków)</p> <p>Bardzo niski – autorzy wytycznych mają bardzo ograniczone zaufanie co do oszacowanych efektów – prawdopodobnie będą się one znacząco różnić od efektów rzeczywistych stosowania danej interwencji (randomizowane badania kliniczne z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub opisy serii przypadków)</p>
PTOK, 2013 (Polska)	<p><b><u>Wytyczne dotyczące nowotworów układu moczowo-płciowego</u></b></p> <p>Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Dotychczas nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej.</p> <p>Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. Dla większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znaczenie wyłącznie paliatywne i wymagają oni zastosowania leczenia systemowego. W 2 prospektywnych badaniach wykazano, że chorzy na zaawansowanego nerkowokomórkowego raka nerki, u których przed rozpoczęciem leczenia interferonem wykonano nefrektomię, cechowali się znamienne dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoterapię bez wcześniejszej nefrektomii. Zabieg ten jest więc wskazany w nowotworze uogólnionym u chorych w dobrym stanie sprawności, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. U chorych z pojedynczymi i możliwymi do wycięcia przerzutami zawsze należy rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego. Takie postępowanie może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania.</p> <p>Leczenie systemowe nerkowokomórkowego raka nerki można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem alfa. Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna (z wyjątkiem raka z kanalików zbiorczych lub nerkowokomórkowego raka nerki z różnicowaniem mięsakiowatym, w którym sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny).</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Immunoterapia cytokinami przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego zaawansowanego nerkowokomórkowego raka nerki. Skuteczność immunoterapii jest uwarunkowana wykonaniem nefrektomii.</p> <p>W leczeniu systemowym nerkowokomórkowego raka nerki dostępne są 3 grupy leków — inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (sunitynib, sorafen b, pazopanib, aksytn b), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsylolimus, ewerolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).</p> <p>W wytycznych wymieniono możliwość leczenia systemowego pacjentów, w II i III linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupa chorych po zastosowaniu cytokin: aksytnib, sorafenib, pazopan b,</li> <li>▪ grupa chorych po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii): ewerolimus, aksytnib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafen bie).</li> </ul> <p>Nie wykazano wpływu pooperacyjnej radioterapii na ogólne przeżycie i przeżycie wolne od nawrotu u chorych po nefrektomii. Uzupełniającej radioterapii po radykalnych zabiegach z powodu nerkowokomórkowego raka nerki nie można uznać za element standardowej praktyki klinicznej.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano.</p> <p><b>Metodyka:</b> nie wskazano.</p> <p><b>Siła dowodów:</b> nie wskazano.</p>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania z osobami chorymi na raka nerki. Tylko w jednych z wytycznych (KCE) wskazano, że dotyczą one osób dorosłych, w pozostałych dokumentach nie odnaleziono informacja czy dotyczą one dzieci, dorosłych, czy też wszystkich pacjentów bez ograniczeń wiekowych.

W wytycznych KCE wskazano pierwszą i drugą linię leczenia ogólnoustrojowego, w wytycznych ESMO oraz PTOK ograniczono się do trzech linii leczenia ogólnoustrojowego, a w wytycznych NCCN oraz SEOM nie wskazano, jaką liczbą linii terapii ogólnoustrojowej może być leczony pacjent z rakiem nerki. Wytyczne NCCN wymieniają leki pierwszej linii oraz leki możliwe do zastosowania w dalszych liniach, a wytyczne SEOM wskazują na wytyczne dotyczące pierwszej linii leczenia oraz drugiej i kolejnych.

W wytycznych NCCN w kolejnych liniach leczenia (po I linii leczenia ogólnoustrojowego) można zastosować: udział w badaniu klinicznym, kabozantynib (preferowany), niwolumab (preferowany), aksytnib, lenwatynib + ewerolimus, ewerolimus, ipililumab + niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib, bewacyzumab, wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów, temsylolimus oraz najlepsza opieka wspierająca (ang. *best supportive care*).

W wytycznych SEOM do leczenia ogólnoustrojowego pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia stosuje się: kabozantynib, niwolumab, lenwatynib + ewerolimus oraz aksytnib i ewerolimus.

W wytycznych ESMO wskazano, że w III linii leczenia rekomendowane jest włączenie pacjenta do uczestnictwa w badaniu klinicznym, lub:

- u pacjentów leczonych do tej pory dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie zarówno niwolumabu, jak i kabozantynibu. Jeżeli żadna z tych opcji nie jest dostępna, standardową opcją postępowania jest podanie ewerolimusu,
- u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem / kabozantynibem, rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu / niwolumabu, jeżeli jest on dostępny. W przypadku braku kabozantynibu można zastosować ewerolimus lub aksytnib,
- sorafenib w przypadku pacjentów uprzednio leczonych lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Dodatkowo, w takiej sytuacji klinicznej możliwe jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu, oraz ostatecznie można zastanowić się nad podaniem innego inhibitora kinazy tyrozynowej lub próbą ponownego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, który był już wcześniej zastosowany u danego pacjenta.

Wytyczne PTOK wskazują, że w II i III linii leczenia możliwe są do zastosowania:

- w grupie chorych po zastosowaniu cytokin: aksytnib, sorafenib, pazopanib,
- grupa chorych po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii): ewerolimus, aksytnib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie).



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

Wytyczne KCE nie odnoszą się do leczenia III linii u pacjentów z rakiem nerki.

### 6.1.1. Zmiany dotyczące kabozantynibu i niwolumabu w świetle wytycznych klinicznych

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

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

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

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

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

Wytyczne KCE nie odnoszą się do leczenia III linii u pacjentów z rakiem nerki.

### 6.1.2. Zmiany dotyczące nefrektomii w świetle wytycznych klinicznych

W wytycznych NCCN wskazano, że zastosowanie farmakoterapii (w I. oraz kolejnych liniach leczenia) w przypadku braku nefrektomii (częściowej lub radykalnej) jest możliwe u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającą komponentą raka jasnokomórkowego:

- ✓ z nowotworem w stadium zaawansowania T1a, z nawrotem choroby, po ablacji z nadzorem lub po nadzorze,
- ✓ z nowotworem w stadium zaawansowania T1b po nadzorze,
- ✓ z nowotworem w stadium zaawansowania IV, po nefrektomii cytoredukcyjnej, a także w przypadku gdy zmiana nowotworowa jest zmianą nieresekcyjną.

W wytycznych PTOK wskazano, że leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki, nie mniej jednak w dokumencie tym, nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy też radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W wytycznych określono, że wyniki badań wykazały, że przeprowadzenie nefrektomii przed wdrożeniem leczenia interferonem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoterapię bez wcześniejszej nefrektomii. Przeprowadzenie nefrektomii może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania.

W wytycznych ESMO wskazano, że w przypadku leczenia raka nerki z przerzutami nefrektomia cytoredukcyjna jest rekomendowana u osób z dobrym poziomem sprawności, nie jest natomiast

rekomendowana u pacjentów z niskim poziomem sprawności. Wytyczne nie odnoszą się natomiast do dalszej farmakoterapii u takich pacjentów.

W wytycznych SEOM oraz KCE nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy też radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

## 6.2. Przegląd systematyczny

Niniejszy rozdział dotyczy oceny proponowanych zmian w odniesieniu do danych odnalezionych w ramach przeglądu.

### 6.2.1. Zmiany dotyczące kabozantynibu

#### 6.2.1.1. Metodyka

W celu odnalezienia dowodów odnoszących się do zastosowania kabozantynibu w schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu tj.:

- sunitynib → niwolumab → kabozantynib,
- pazopanib → niwolumab → kabozantynib,

przeprowadzono wyszukiwanie badań w dniu 31.07.2018 r. w następujących bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Zastosowano szeroką i czułą strategię wyszukiwania (patrz. *Rozdz. 8.1 Strategie wyszukiwania publikacji dla kabozantynibu*), ograniczoną wyłącznie do zastosowania nazw substancji czynnych i/lub nazw handlowych kabozantynibu i (stosowanego przed nim) niwolumabu, bez ograniczania wyszukiwania do jednostki chorobowej, czasu wyszukiwania, wcześniejszej terapii I linii i rodzaju badań. Zastosowano automatyczne filtry ukierunkowane na odnalezienie publikacji dostępnych w jez. polskim i angielskim.

Po usunięciu duplikatów odnaleziono łącznie 357 abstraktów, zaś do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 25 publikacji. Korzystano z referencji przedstawionych w odnalezionych publikacjach.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do opracowania. Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonywała jedna osoba.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla kabozantynibu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Osoby dorosłe (wiek $\geq 18$ lat) z rakiem nerkowokomórkowym, poddane uprzedniej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)* i niwolumab	-
Interwencja	Kabozantynib stosowany jako III linia leczenia, po niwolumabie, w schematach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib,</li> <li>• terapia celowana na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) → niwolumab → kabozantynib</li> </ul>	Kabozantynib stosowany w I i II linii leczenia raka nerkowokomórkowego
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-
Typ badań	Badania pierwotne (eksperymentalne i obserwacyjne, z wyjątkiem opisów przypadków/serii przypadków), Badania wtórne (przeglądy systematyczne badań pierwotnych eksperymentalnych i/lub obserwacyjnych)	Badania typu opis przypadku/seria przypadków
Inne kryteria	Badania w języku polskim i angielskim	Abstrakty konferencyjne, postery, listy do redakcji, publikacje pogładowe, Publikacje w jez. innym niż polski i angielski, Badania, dla których nie było dostępnego abstraktu, Badania, dla których nie było dostępu do pełnego tekstu

\*Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)”

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań wtórnych (przeglądów systematycznych) odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Odnaleziono dwa badania odnoszące się do zastosowania kabozantynibu w III linii leczenia (po niepowodzeniu terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i m.in. niwolumab:

- 1 badanie eksperymentalne: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III, w układzie grup równoległych - RCT METEOR (publikacje *Choueiri 2015* i *Choueiri 2016*), porównujące kabozantynib z ewerolimusem u pacjentów po nieskuteczności wcześniej stosowanych terapii celowanych VEGF. Jest to badanie rejestracyjne dla kabozantynibu we wskazaniu raknerkowokomórkowy, opisane też w AWA OT.4351.11.2017;
- 1 badanie obserwacyjne (*Barata 2018*) – retrospektywne wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w populacji osób z rakiem nerkowokomórkowym, z progresją choroby, które otrzymywały wcześniej minimum jeden kurs terapii VEGF-TKI.

Celem badania *Barata 2018* była ocena bezpieczeństwa i skuteczności kolejnych linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Autorzy dokonali retrospektywnego przeglądu danych pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, którzy uprzednio otrzymywali leczenie immunologiczno-onkologiczne (ang. IC, *immune-oncology-based combination regimen*) i terapię celowaną w 2 ośrodkach akademickich.

Pacjenci ci byli uczestnikami jednego z 7 badań klinicznych:

- NCT02420821: A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Patients With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma,
- NCT01984242: A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (Avastin) Compared to Sunitinib (Sutent) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (IMmotion150)
- NCT01472081: Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016),
- NCT02231749: Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214)
- NCT02853331: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426)
- NCT02493751: A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100)
- NCT02684006: A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101).

Źródło: *Barata 2018*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (ostatni dostęp: 06.08.2018 r.)

U wszystkich pacjentów musiała wystąpić progresja choroby po terapii IC w ocenie lekarza i wszyscy pacjenci musieli uprzednio otrzymywać minimum 1 lek z grupy VEGFR TKI. Wykluczano pacjentów, którzy pozostawali na częściowej lub całkowitej terapii IC po zakończeniu udziału w jednym z ww. badań klinicznych.

Wśród osób, które doświadczyły progresji po terapii IC 27% otrzymało pazopanib, zaś 12% otrzymało sunitynib jako kolejne leczenie. Dwanaście osób otrzymało kolejne leczenie, z czego 8% otrzymało nivolumab. Pięć osób otrzymało trzeci rodzaj leczenia, z czego 80% otrzymało kabozantynib.

**Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w tym badaniu są podane jedynie w zależności od tego, jaki lek pacjenci otrzymywali jako pierwszy po wystąpieniu progresji po terapii IC. Nie jest jasne, czy w badaniu uczestniczyły osoby, które otrzymywały konkretnie schemat sunitynib/pazopanib → nivolumab → kabozantynib, stąd postanowiono nie włączać tego badania do opracowania.**

Badanie METEOR opisano w rozdziale poniżej.

## 6.2.1.2. Wyniki przeglądu systematycznego

### a. Badanie METEOR

Dla badania METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) zidentyfikowano 2 publikacje:

- *Choueiri 2015* – wyniki pierwszej zaplanowanej analizy;
- *Choueiri 2016* – ostateczne wyniki w zakresie OS uzyskane z drugiej, niezaplanowanej analizy, zaktualizowane wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania METEOR.

Tabela 10. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>METEOR</b> (Choueiri 2015, Choueiri 2016)</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Exelixis Inc.</p>	<p>Randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu trwania obserwacji w przypadku OS i profilu bezpieczeństwa wynosiła 18,7 mies. (IQR 16,1–21,1) w grupie otrzymującej kabozantyn b (mediana czasu leczenia: 8,3 mies.), mediana okresu obserwacji 18,8 mies. (16,0-21,2) ewerolimus 4,4 mies.). Badanie w toku*.</p> <p><b>Typ analizy:</b> skuteczność – populacja ITT, Bezpieczeństwo: - analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=653.</p> <p><u>Interwencje:</u> Kabozantynib w dawce 60 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg). Ewerolimus w dawce 10 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg) <u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1;</li> <li>progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafen b, sunitynib, aksytyn b, pazopanib, tiwazanib); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania;</li> <li>dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami (np. interferon-<math>\alpha</math>, interleukina-2), przeciwciałami monoklonalnymi (np. bewacyzumab, anty-PD-1), chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wymienionych w kryteriach wykluczenia);</li> <li>stan sprawności wg skali Karnofsky'ego <math>\geq 70\%</math>;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego, w oparciu o spełnienie wszystkich następujących warunków laboratoryjnych w ciągu 10 dni przed randomizacją (całkowity poziom neutrofilii <math>\geq 1500/m^3</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/m^3</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl, AST i ALT <math>&lt; 3</math> x ULN, całkowite stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5</math> x ULN (w przypadku pacjentów z chorobą Gilberta <math>\leq 3</math> mg/dl), stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 2</math> x ULN (lub wyliczony [równanie Cockcroft Gault] klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min), poziom trójglicerydów w surowicy krwi (badanie na czczo) <math>\leq 2,5</math> x ULN, całkowity cholesterol <math>\leq 300</math> mg/dl, HbA1c <math>\leq 8\%</math>, stosunek białka do kreatyniny w moczu <math>\leq 1</math> mg/mg (<math>\leq 113,2</math> mg/mmol) kreatyniny lub białko w próbce moczu pozyskanej ze zbiórki dobowej <math>&lt; 1</math> g;</li> <li>stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji przez osoby aktywne seksualnie.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Kabozantynib N=330 Ewerolimus N=328</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie</li> <li>stabilizacja choroby</li> <li>progresja choroby</li> <li>jakość życia</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>

\* za AWA OT.4351.11.2017: zgodnie z informacjami z <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865747> (data dostępu: 17.05.2017). W analizie wnioskodawcy oraz w AWA OT.4351.11.2017 uwzględniono dane z datą odcięcia wskazaną na 31.12.2015 r. (publikacja Choueiri 2016). We wstępnych dokumentach NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10075/documents/appraisal-consultation-document>) opublikowanych w kwietniu 2017 r. wskazano, że komitet ten otrzymał dodatkowe dane od wnioskodawcy, z datą odcięcia 02.10.2016 r. jednak są one nieopublikowane oraz niedostępne dla analityków Agencji. Jako planowaną datę publikacji końcowej oceny NICE wskazano na sierpień 2017. Są one dostępne pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta463/resources/cabozantinib-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604903877061> (ostatni dostęp: 09.08.2018 r.)

Źródło: AWA OT.4351.11.2017, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta463/resources/cabozantinib-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604903877061> (ostatni dostęp: 06.08.2018 r.)

Charakterystyka populacji uczestnicząca w badaniu METEOR pod względem uprzednich terapii przeciwnowotworowych jest przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka populacji w badaniu METEOR pod względem uprzednich terapii przeciwnowotworowych

Publikacja			Choueiri 2015				Choueiri 2016	
Liczebność pacjentów			Populacja PFS		Populacja OS		CAB (N=330)	EVE (N=328)
			CAB (N=187)	EVE (N=188)	CAB (N=330)	EVE (N=328)		
Uprzednie terapię	Liczba (%) osób otrzymujących uprzednio terapię VEGFR TKI	1	137 (73%)	136 (72%)	235 (71%)	229 (70%)	235 (71%)	229 (70%)
		≥2	50 (27%)	52 (28%)	95 (29%)	99 (30%)	95 (29%)	99 (30%)
	Liczba (%) osób otrzymujących uprzednio terapię systemową	Sunitynib	114 (61%)	113 (60%)	210 (64%)	205 (62%)	210 (64%)	205 (62%)
		Pazopanib	87 (47%)	78 (41%)	144 (44%)	136 (41%)	144 (44%)	136 (41%)
		Aksytynib	28 (15%)	28 (15%)	52 (16%)	55 (17%)	52 (16%)	55 (17%)
		Sorafenib	11 (6%)	19 (10%)	21 (6%)	31 (9%)	21 (6%)	31 (9%)
		Bewacyzumab	1 (>1%)	7 (4%)	5 (2%)	11 (3%)	5 (2%)	11 (3%)
		Interleukina 2	11 (6%)	13 (7%)	20 (6%)	29 (9%)	20 (6%)	29 (9%)
		Interferon α	6 (3%)	13 (7%)	19 (6%)	24 (7%)	19 (6%)	24 (7%)
	Niwolumab	<b>9 (5%)</b>	<b>11 (6%)</b>	<b>17 (5%)</b>	<b>14 (4%)</b>	<b>17 (5%)*</b>	<b>14 (4%)*</b>	
	Liczba (%) osób po radioterapii	56 (30%)	61 (32%)	110 (33%)	108 (33%)	110 (33%)	108 (33%)	
Liczba (%) osób po nefrektomii	156 (83%)	153 (81%)	282 (85%)	279 (85%)	283 (86%)	279 (85%)		

\*jeden pacjent w grupie CAB otrzymywał wcześniej atezolizumab

**Komentarz analityka Agencji:** wszyscy pacjenci w RCT METEOR, przed podaniem kabozantynibu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię przeciwnowotworową za pomocą VEGFR TKI (do VEGFR TKI zalicza się też pazopanib i sunitynib).

Ponadto, 4-6% osób w każdej z grup otrzymywało uprzednio przeciwciała monoklonalne – niwolumab, co pozwala przypuszczać, że niewielki odsetek pacjentów w RCT METEOR otrzymywał kabozantynib po niwolumabie i po przynajmniej jednym kursie terapii VEGFR TKI (w tym m.in. pazopanibie lub sunitynibie).

Brak jest danych nt. odsetków pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwnowotworową, gdy kabozantynib był podawany w III linii ściśle w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib.

Nie przedstawiono wyników badania METEOR w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy kabozantynib był podawany w III linii w schemacie sunitynib/pazopanib → niwolumab → kabozantynib).

**Nie jest pewne, czy skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu podawanego w rozpatrywanych schematach nie różnią się względem populacji ogólnej z badania, dla której wyniki przedstawiono w AWA OT.4351.11.2017.**

**Jest to jedyne odnalezione badanie eksperymentalne, w którym kabozantynib był podawany m.in. w III linii, prawdopodobnie w rozpatrywanych schematach, jednak brak konkretnych danych uniemożliwia wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego w III linii (po niwolumabie i pazopanibie/sunitynibie).**

**Ocena jakości badania METEOR oraz skuteczności i bezpieczeństwa są dostępne w AWA OT.4351.11.2017 na stronach odpowiednio: 30-32 i 33-40.**

Źródło: AWA OT.4351.11.2017



## 6.2.2. Zmiany dotyczące niwolumabu

### 6.2.2.1. Metodyka

W celu odnalezienia dowodów odnoszących się do zastosowania niwolumabu w schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu tj:

- interferon  $\alpha$  → aksytynib → niwolumab,
- sunitynib → aksytynib → niwolumab,
- pazopanib → aksytynib → niwolumab,
- sunitynib → ewerolimus → niwolumab,
- sunitynib → kabozantynib → niwolumab,
- pazopanib → ewerolimus → niwolumab,
- pazopanib → kabozantynib → niwolumab,

przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych w dniu 03.08.2018 r. w następujących bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Ze względu na zarejestrowane wskazanie niwolumabu (wg ChPL Opdivo: „(...) po wcześniejszym leczeniu u dorosłych”, bez dookreślenia odnośnie do rodzaju wcześniejszego leczenia i liczby zastosowanych linii leczenia) analitycy Agencji zastosowali szeroką i czułą strategię ograniczoną do nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej niwolumabu, bez ograniczania wyszukiwania do czasu wyszukiwania, wcześniejszej terapii I i II linii i rodzaju badań (patrz. *Rozdz. 8.2 Strategie wyszukiwania publikacji dla niwolumabu*). Zastosowano automatyczne filtry ukierunkowane na odnalezienie publikacji dostępnych w jez. polskim i angielskim.

Po usunięciu duplikatów i doniesień konferencyjnych odnaleziono łącznie 576 abstraktów, zaś do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 33 publikacje. Korzystano z referencji przedstawionych w odnalezionych publikacjach.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do opracowania. Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonywała jedna osoba.

Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla niwolumabu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Osoby dorosłe (wiek $\geq 18$ lat) z rakiem nerkowokomórkowym*, poddane uprzedniej terapii	Dzieci
Interwencja	Niwolumab stosowany jako III linia leczenia w schematach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon <math>\alpha</math> → aksytynib → niwolumab,</li> <li>• sunitynib → aksytynib → niwolumab,</li> <li>• pazopan b → aksytynib → niwolumab,</li> <li>• sunitynib → ewerolimus → niwolumab,</li> <li>• sunitynib → kabozantynib → niwolumab,</li> <li>• pazopan b → ewerolimus → niwolumab,</li> <li>• pazopan b → kabozantynib → niwolumab</li> </ul>	Niwolumab stosowany w I i II linii leczenia raka nerkowokomórkowego
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-
Typ badań	Badania pierwotne eksperymentalne i badania obserwacyjne	Badania wtórne
Inne kryteria	Badania w języku polskim i angielskim	Abstrakty konferencyjne, postery, listy do redakcji, publikacje pogładowe, Publikacje w jez. innym niż polski i angielski, Badania, dla których nie było dostępnego abstraktu, Badania, dla których nie było dostępu do pełnego tekstu

\*Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)”

Odnaleziono jedno badanie eksperymentalne odnoszące się do zastosowania niwolumabu w m.in. III linii leczenia w schematach podlegających ocenie – badanie rejestracyjne *Check Mate 025*, opisane też w AWA OT.4351.30.2016 oraz dwie publikacje opisujące badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki we włoskim programie wczesnego dostępu do niwolumabu w raku nerkowokomórkowym (*Giorgi 2018* i *Vitale 2018*). W



badaniu tym część pacjentów otrzymywała schematy podlegające ocenie w niniejszym opracowaniu z niwolumabem podawanym jako III linia leczenia.

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

## 6.2.2.2. Wyniki przeglądu systematycznego

### a. Badanie Check Mate 025

Badanie Check Mate 025 jest to badanie będące wieloośrodkową, otwartą, randomizowaną próbą kliniczną, przeprowadzoną w schemacie 2 grup równoległych. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  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. Wcześniejsza terapia antyangiogenna obejmowała leczenie sunitynibem (59%), pazopanibem (30%) lub aksytynibem (12%).** Łącznie w badaniu wzięło udział 821 pacjentów: 410 w ramieniu niwolumabu oraz 411 w ramieniu ewerolimusu.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania Check Mate 025. (publikacja *Motzer 2015* i AWA OT.4351.30.2016)

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił niwolumab podawany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w postaci 60-minutowego wlewu dożylnego, który porównywano z ewerolimusem podawanym doustnie w dawce 10 mg/dobę. 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. Generalnie, protokół badania pozwalał na kontynuowanie leczenia nawet po progresji, o ile w opinii lekarza prowadzącego pacjent odnosił korzyści z takiego postępowania, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii. Szczegółową charakterystykę odnalezionego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis badań włączonych do opracowania – badanie CheckMate 025 – na podst. AWA OT.4351.30.2016

<b>Badanie CHECKMATE 025</b>																																			
Źródło finansowania: Bristol-Myers-Squibb																																			
Metodyka	Populacja																																		
<p>Wieloośrodkowe (146 ośrodków), międzynarodowe (24 kraje – Ameryka, Europa, w tym Polska, Australia, Azja), randomizowane badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> blokowa (wielkość bloku 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region, kryteria prognostyczne MSKCC i liczbę wcześniejszych terapii antyangiogennych</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 726/821 (88%).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Przyczyny</th> <th style="text-align: center;">NWB N=410</th> <th style="text-align: center;">EWE N=411</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>progresja choroby</td> <td style="text-align: center;">285 (70%)</td> <td style="text-align: center;">274 (67%)</td> </tr> <tr> <td>toksyczność leku</td> <td style="text-align: center;">35 (9%)</td> <td style="text-align: center;">53 (13%)</td> </tr> <tr> <td>AE niezwiązane z terapią</td> <td style="text-align: center;">9 (2%)</td> <td style="text-align: center;">14 (3%)</td> </tr> <tr> <td>prośba o zakończenie terapii</td> <td style="text-align: center;">5 (1%)</td> <td style="text-align: center;">17 (4%)</td> </tr> <tr> <td>wycofanie zgodny na udział w badaniu</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">8 (2%)</td> </tr> <tr> <td>brak compliance</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>niespełnienie kryteriów włączenia</td> <td style="text-align: center;">2 (&lt;1%)</td> <td style="text-align: center;">1 (&lt;1%)</td> </tr> <tr> <td>inne</td> <td style="text-align: center;">5 (1%)</td> <td style="text-align: center;">12 (3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa</p> <p><b>Czas trwania badania:</b> 22.10.2012 – 11.03.2014</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo)</p>	Przyczyny	NWB N=410	EWE N=411	progresja choroby	285 (70%)	274 (67%)	toksyczność leku	35 (9%)	53 (13%)	AE niezwiązane z terapią	9 (2%)	14 (3%)	prośba o zakończenie terapii	5 (1%)	17 (4%)	wycofanie zgodny na udział w badaniu	1 (<1%)	8 (2%)	brak compliance	1 (<1%)	-	niespełnienie kryteriów włączenia	2 (<1%)	1 (<1%)	inne	5 (1%)	12 (3%)	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji</li> <li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie</li> <li>• stabilizacja choroby</li> <li>• progresja choroby</li> <li>• jakość życia</li> <li>• związek między ekspresją PD-L1 a całkowitym przeżyciem,</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Interwencje</th> <th style="text-align: center;">Liczebność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">niwolumab (NWB) 3 mg/kg m.c. 60-min infuzja co 2 tygodnie</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"><b>n = 410</b></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">ewerolimus (EWE) 10 mg/dzień, doustnie</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"><b>n = 411</b></td> </tr> </tbody> </table>		Interwencje	Liczebność	niwolumab (NWB) 3 mg/kg m.c. 60-min infuzja co 2 tygodnie	<b>n = 410</b>	ewerolimus (EWE) 10 mg/dzień, doustnie	<b>n = 411</b>
Przyczyny	NWB N=410	EWE N=411																																	
progresja choroby	285 (70%)	274 (67%)																																	
toksyczność leku	35 (9%)	53 (13%)																																	
AE niezwiązane z terapią	9 (2%)	14 (3%)																																	
prośba o zakończenie terapii	5 (1%)	17 (4%)																																	
wycofanie zgodny na udział w badaniu	1 (<1%)	8 (2%)																																	
brak compliance	1 (<1%)	-																																	
niespełnienie kryteriów włączenia	2 (<1%)	1 (<1%)																																	
inne	5 (1%)	12 (3%)																																	
Interwencje	Liczebność																																		
niwolumab (NWB) 3 mg/kg m.c. 60-min infuzja co 2 tygodnie	<b>n = 410</b>																																		
ewerolimus (EWE) 10 mg/dzień, doustnie	<b>n = 411</b>																																		

Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek $\geq 18$ lat 2. Histologiczne potwierdzenie zaawansowanego RCC lub przerzutów (RCC z komponentem jasnokórkowym) 3. Objawy choroby mierzalne za pomocą skali RECIST 4. <b>Wcześniejsze leczenie 1 lub 2 inhibitorami VEGFR (terapia antyangiogenna)</b> 5. <b>Wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią)</b> 6. Progresa choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia oraz w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania 7. Stan sprawności wg Karnofsky'ego $\geq 70\%$ w momencie rozpoczęcia badania 8. Tkanka nowotworowa musi zostać pobrana od pacjenta do badań porównawczych 9. Poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub CrCl $\geq 40$ ml/min	1. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego 2. <b>Wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR</b> 3. Stan zdrowia wymagający leczenia glikokortykoidami (dawka równoważna z $>10$ mg prednizolonu dziennie) 4. Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem pacjentów z T1DM, bielactwa, szczątkowej niedoczynności tarczycy, łuszczycy niewymagającej terapii systemowej, lub innych chorób, które nie są obciążone ryzykiem nawrotu) 5. Jakakolwiek choroba wymagająca leczenia kortykosterydami ( $>10$ mg prednizolonu lub ekwiwalentu) lub inne leczenie immunosupresyjne na 14 dni przed zażyciem pierwszej dawki preparatu 6. Niekontrolowana niewydolność nadnerczy 7. Przewlekła choroba wątroby 8. Wcześniejszy nowotwór złośliwy w okresie uprzednich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych wyleczalnych guzów) 9. Wynik pozytywny na HIV w wywiadzie lub nabyty AIDS 10. Pozytywny wynik testu na HBV lub HCV wskazujący na aktywną ostrą/przewlekłą infekcję 11. Współistnienie schorzeń, które w opinii badacza zwiększają ryzyko związane z udziałem w badaniu 12. Wcześniejsze leczenie substancjami hamującymi aktywność limfocytów T 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 14. Terapia przeciwnowotworowa w okresie krótszym niż 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku (28 dni dla bewacyzumabu) lub terapia paliatywna lub radioterapia ogniskowa 15. Obecność jakichkolwiek objawów toksyczności związanych z uprzednią terapią 16. Zażywanie leków wy wpływających na inhibicję CYP3A4 lub Pgp 17. Obecność zaburzeń wchłaniania substancji odżywczych, choroby żołądkowo-jelitowe, chirurgia przewodu pokarmowego 18. Wyniki oznaczeń biochemicznych na 14 dni przed randomizacją: WBC $< 2000/\mu\text{l}$ , neutrofile $< 1500/\mu\text{l}$ , płytki krwi $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Hb $< 9,0\text{g/dl}$ , AST $> 3 \times \text{ULN}$ , ALT $> 3 \times \text{ULN}$ , bilirubina $> 1,5 \times \text{ULN}$ , glukoza $> 1,5 \times \text{ULN}$ , cholesterol $> 300\text{mg/dl}$ , trójglicerydy $> 2,5 \times \text{ULN}$ 19. Alergia lub silna nadwrażliwość na stosowanie przeciwciał w wywiadzie

ITT – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem; mITT – zmodyfikowana populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku); ULN – górna granica normy; Pgp – glikoproteina P (P-gp, Pgp).

Źródło: AWA OT.4351.30.2016

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów uczestniczących w badaniu Check Mate 025 przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

		Liczba pacjentów (N=821)	
		Niwolumab (N=410)	Ewerolimus (N=411)
Liczba wcześniejszych schematów terapeutycznych [terapia antyangiogenna] (%)	1	294 (72%)	297 (72%)
	2	116 (28%)	114 (28%)

**Komentarz analityka Agencji:** wszyscy pacjenci w RCT Check Mate 025, przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu otrzymywali uprzednią terapię antyangiogenną - sunitynibem, pazopanibem lub aksytynibem w jednym lub dwóch (II linia) (28%) schematach terapeutycznych.

Pozwala to przypuszczać, że w badaniu Check Mate 025 uczestniczyła część osób (ok. 30%), która mogła otrzymywać niwolumab w III linii leczenia w wybranych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.:

- sunitynib → aksytynib → niwolumab,
- pazopanib → aksytynib → niwolumab,

Jednym z kryteriów włączenia do badania była wcześniejsza terapia nie więcej niż 3 lekami stosowanymi w ramach terapii systemowej (w tym leczenie cytokinami, chemioterapią). Oznacza to, że w badaniu mogli uczestniczyć pacjenci, którzy otrzymywali przed podaniem niwolumabu/ewerolimusu także np. interferon  $\alpha$  w ocenianym schemacie:

- interferon  $\alpha$  → aksytynib → niwolumab.

Jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu było m.in. wcześniejsze leczenie lekami z grupy inhibitorów mTOR (np. ewerolimus), **przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu, tj.:**

- **pazopanib → ewerolimus → niwolumab,**
- **sunitynib → ewerolimus → niwolumab.**

W badaniu nie uczestniczyły osoby, które mogłyby otrzymywać połączenie następujących substancji:

- sunitynib → kabozantynib → niwolumab,
- pazopanib → kabozantynib → niwolumab

**przez co nie ma dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w III linii leczenia w schematach podlegających ocenie w niniejszym badaniu.**

Nie przedstawiono wyników badania Check Mate 025 w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu.

**Nie jest pewne, czy skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu podawanego w rozpatrywanych schemacie nie różnią się względem populacji ogólnej z badania, dla której wyniki przedstawiono w AWA OT.4351.30.2016**

**Jest to jedyne odnalezione badanie eksperymentalne, w którym niwolumab był podawany u części uczestników badania w III linii, prawdopodobnie w rozpatrywanych schematach.**

**Ocena jakości badania CheckMate 025 oraz skuteczności i bezpieczeństwa są dostępne w AWA OT.4351.30.2016 na stronach 31-44.**

## b. Badanie *Giorgi 2018*

### Opis badania

Badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego u pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki.

**Źródło finansowania:** Bristol-Myers Squibb (dodatkowo autorzy badania zgłosili konflikty interesów).

Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$  r.ż.,
- przerzutowy nerkowokomórkowy rak nerki (ang. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC),
- nawrót choroby po co najmniej jednej uprzedniej terapii lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab),
- osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi,
- nie ograniczono liczby wcześniejszych terapii, które przeszedł pacjent,
- do badania mogły zostać zakwalifikowane osoby z bezobjawowymi przerzutami nowotworowymi do mózgu, osoby były leczone kortykosteroidami oraz osoby z upośledzoną funkcją nerek (poziom kreatyniny w osoczu  $\leq 1,5$  x górnej granicy normy dla tego parametru lub klirens kreatyniny  $\geq 40$  ml/min.),
- do badania mogli być również włączeni pacjenci z niejasnokomórkowym nerkowokomórkowym rakiem nerki.

Kryteria wykluczenia:

- aktywna choroba autoimmunologiczna.

Interwencja:

Niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. podawany dożylnie co 2 tygodnie do czasu zaprzestania uczestnictwa w badaniu, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leku lub do czasu progresji choroby nowotworowej.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniżej tabeli przedstawiono porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów, włączonych do badania *Giorgi 2018*, dla wybranych parametrów.

Tab. 4: Wybrana charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wszyscy pacjenci (N=389)
<b>Mężczyźni (liczba)</b>	291
<b>Wiek [lata], mediana (zakres)</b>	65 (34—85)
<b>w tym liczba (%) os. <math>\geq 75</math> lat</b>	70 (18,0%)
<b>Liczba (%) osób po nefrektomii</b>	369 (94,9%)
<b>Liczba wcześniejszych terapii, n (%)</b>	
<b>1</b>	80 (20,7%)
<b>2</b>	<b>137 (35,4%)</b>
<b><math>\geq 3</math></b>	170 (43,9%)
<b>Miejsce przerzutów nowotworowych, n (%)</b>	
<b>Płuca</b>	286 (73,5%)
<b>Węzły chłonne</b>	238 (69,2%)
<b>Kości</b>	193 (49,6%)
<b>Wątroba</b>	128 (32,9%)
<b>Mózg</b>	32 (8,2%)
<b>Leczenie pierwszej linii</b>	
<b>Sunitynib</b>	<b>261 (67,4%)</b>
<b>Pazopanib</b>	<b>80 (20,7%)</b>
<b>Inne</b>	46 (11,9%)
<b>Wcześniejsza terapia ewerolimusem</b>	
<b>Tak</b>	<b>163 (42,1%)</b>
<b>Nie</b>	224 (57,9%)

Do badania włączono 389 pacjentów leczonych w 95 ośrodkach we Włoszech, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę niwolumabu. Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,9 miesięcy (zakres: 1-24,7 miesiąca).

## Wyniki – skuteczność

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

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

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

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

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

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

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

## Wyniki – bezpieczeństwo

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

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

Tab. 5: Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu *Giorgi 2018*

Zdarzenia niepożądane	Niwolumab (N=389 os.)	
	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, %	Zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia, %
<b>Zdarzenia niepożądane zw. z leczeniem – ogółem</b>	32	7
Zmęczenie	13	2
Gorączka	3	0
Nudności	0	0
Świąd	0	0
Biegunka	5	1

Zdarzenia niepożądane	Niwolumab (N=389 os.)	
	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, %	Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ . stopnia, %
Utrata apetytu	1	<1
Wysypka	9	<1
Hipotyroidyzm	2	0
Hipertyroidyzm	2	0
Zapalenie przysadki mózgowej	<1	<1
Podwyższenie poziomu transaminaz	1	0
Kaszel	0	0
Anemia	2	<1
Duszności	3	1
Obrzęki obwodowe	0	0
Zapalenie płuc	0	<1
Zapalenie błony śluzowej	2	0
Zaburzenia smaku	0	0
Hiperglikemia	0	0
Zapalenie jamy ustnej	0	0
Podwyższony poziom trójglicerydów	0	0
Krwawienie z nosa	0	0

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

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

Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

**Komentarz analityka Agencji:** przez wzgląd na kryteria włączenia pacjentów do badania, m.in. co najmniej jedna uprzednia terapia lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (nie ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab) oraz fakt, że osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi jest prawdopodobne, że część pacjentów mogła otrzymywać któryś z ocenianych w niniejszym opracowaniu schematów z niwolumabem podawanym w III linii leczenia raka nerki, jednak nie jest pewne jaka to część. Nie przedstawiono wyników w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu).

### c. Badanie Vitale 2018

#### Opis badania

Badanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa dotyczącego zastosowania niwolumabu wśród pacjentów z przerzutowym nerkowokomórkowym rakiem nerki (ang. *metastatic renal-cell carcinoma*, mRCC) – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania niwolumabu w subpopulacji pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat oraz  $\geq 75$  lat do wyników osiągniętych dla całej próby z badania.



Badanie *Vitale 2018* jest analizą subpopulacji osób starszych z badania *Giorgi 2018*.

**Źródło finansowania:** wskazano, że badanie nie było wspierane finansowo z żadnej instytucji sektora publicznego, prywatnego ani z organizacji typu non-profit.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniżej tabeli przedstawiono porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów, włączonych do badania *Vitale 2018*, dla wybranych parametrów.

**Tab. 6: Wybrana charakterystyka wyjściowa pacjentów**

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

Do badania włączono 389 pacjentów, z czego 125 os. (32%) miało co najmniej 70 lat, a 70 os. (18%) miało co najmniej 75 lat. Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,9 miesiąca (zakres: 1-24,7).

#### **Wyniki – skuteczność**

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

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

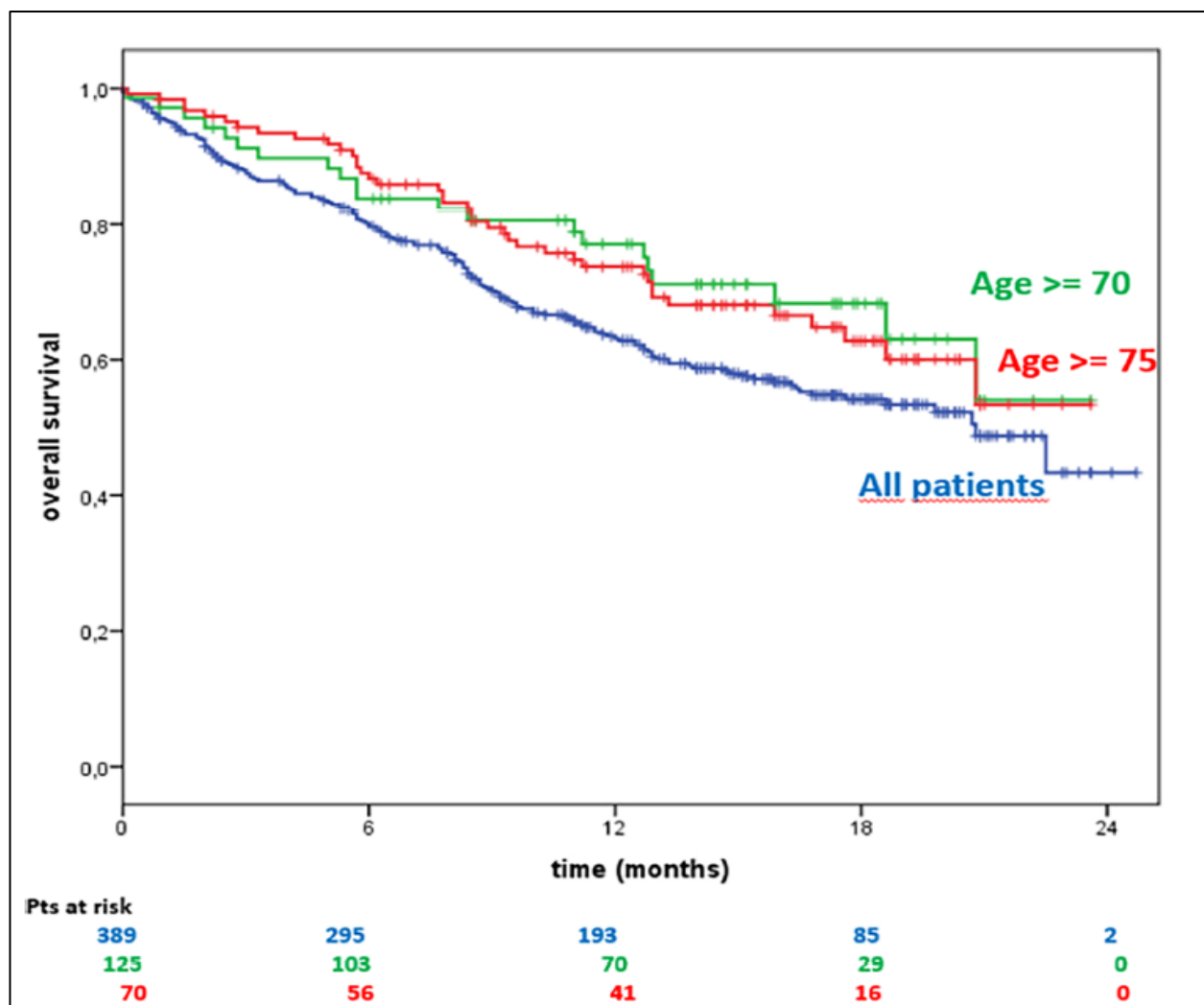
**Tab. 7: Wyniki dotyczące skuteczności – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie**

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

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

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

Na poniższej rycinie przedstawiono krzywą Kaplana-Meier’a z oszacowaniem przeżycia całkowitego w każdej z ocenianych grup na przestrzeni 24-miesięcy.



Ryc. 1: Przeżycie całkowite w podziale na subpopulacje pacjentów wg wieku

### Wyniki – bezpieczeństwo

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

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

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

Tab. 8: Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów

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

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

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

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

Tab. 9: Analiza bezpieczeństwa – przerwanie leczenia

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

**Komentarz analityka Agencji:** przez wzgląd na kryteria włączenia pacjentów do niniejszej analizy, m.in. co najmniej jedna uprzednia terapia lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (nie

ograniczając do, ale włączając w to: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, tiwozanib i bewacyzumab) oraz fakt, że osoby włączone do badania mogły być również po leczeniu inhibitorem mTOR, cytokinami (np. interleukina-2, interferon), immunoterapią, lekami cytotoksycznymi jest prawdopodobne, że część pacjentów mogła otrzymywać któryś z ocenianych w niniejszym opracowaniu schematów z niewolumabem podawanym w III linii leczenia raka nerki, jednak nie jest pewne jaka to część. Nie przedstawiono wyników w populacji stratyfikowanej pod względem rodzaju wcześniej otrzymywanej terapii przeciwnowotworowej (w szczególności w przypadku, gdy niwolumab był podawany w III linii w ściśle określonych schematach podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu

### 6.3. Opinie ekspertów klinicznych

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

Agencja wystąpiła z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych, do dnia przekazania niniejszego opracowania otrzymano odpowiedzi od 3 ekspertów.

Jeden z ekspertów, Pan prof. dr hab. med. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, poproszony o opinię ws. zasadności zmian dotyczących w szczególności nefrektomii w przypadku substancji stosowanych u dzieci w ramach leczenia w programie lekowym podkreślił, że „u dzieci [rak nerki] występuje bardzo rzadko. W wieku dziecięcym około 90% przypadków nowotworu nerki to *nephroblastoma* (nerczak zarodkowy, nerczak płodowy, guz Wilmsa), który dobrze odpowiada na leczenie chemioterapią skojarzoną (wraz z leczeniem chirurgicznym oraz w niektórych przypadkach radioterapią). Jednak w rzadkich przypadkach rozwoju raka nerki u dzieci, brak jest skutecznej terapii. U tych dzieci, w przypadku niepowodzenia terapeutycznego pierwszej i drugiej linii terapii, kabozantynib lub niwolumab będą istotną szansą terapeutyczną.”

Pan Profesor podkreślił, że brak jest danych odnoszących się do populacji dzieci celem oszacowania, jaki odsetek pacjentów, spośród osób poddawanych kwalifikacji do leczenia w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, nie może być do niego włączonych, tylko i wyłącznie z powodu braku przeprowadzenia nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej) – tzn. spośród pacjentów spełniających wszystkie inne kryteria kwalifikacji dla substancji czynnych.

Tabela 15. Otrzymane opinie ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej			Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	I linia	II linia	Odpowiedź	I linia	II linia	Odpowiedź
Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące <u>interwencji stosowanych obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu</u>	interferon alfa	aksytyn b	kabozantynib	interferon alfa	aksytyn b	kabozantyn b ale brak interferonu w wytycznych ESMO 2016
	sunitynib	ewerolimus	leczenie objawowe	sunitynib	ewerolimus	kabozantynib lub niwolumab
		aksytyn b	kabozantynib		aksytyn b	kabozantynib lub niwolumab
		kabozantynib	leczenie objawowe		kabozantynib	niwolumab
		niwolumab			niwolumab	kabozantynib
	pazopanib	ewerolimus	leczenie objawowe	pazopan b	ewerolimus	może być niwolumab
		aksytyn b	kabozantynib		aksytyn b	kabozantynib
		kabozantynib	leczenie objawowe		kabozantynib	niwolumab
		niwolumab			niwolumab	kabozantynib
	interferon alfa	sorafenib	niwolumab	interferon alfa	sorafenib	-
Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące <u>interwencji, które mogą zostać zastąpione przez schemat z zastosowaniem kabozantynibu lub</u>	Leczenie objawowe (dot. wszystkich ocenianych schematów).			b.d.		

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej																								
niwolumabu w III. linii leczenia, jeżeli będzie on refundowany																										
Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące <u>najtańszych interwencji</u> stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Leczenie objawowe (dot. wszystkich ocenianych schematów).	b.d.																								
Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące <u>uważanych za najskuteczniejsze interwencji</u> stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="584 451 779 496">I linia</th> <th data-bbox="779 451 1039 496">II linia</th> <th data-bbox="1039 451 1301 496">Odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="584 496 779 536">interferon alfa</td> <td data-bbox="779 496 1039 536">aksytynib</td> <td data-bbox="1039 496 1301 536">kabozantynib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 536 779 679" rowspan="3">sunityn b</td> <td data-bbox="779 536 1039 576">ewerolimus</td> <td data-bbox="1039 536 1301 576">leczenie objawowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 576 1039 616">aksytynib</td> <td data-bbox="1039 576 1301 616">kabozantynib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 616 1039 679">kabozantyn b niwolumab</td> <td data-bbox="1039 616 1301 679">leczenie objawowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 679 779 823" rowspan="4">pazopanib</td> <td data-bbox="779 679 1039 719">ewerolimus</td> <td data-bbox="1039 679 1301 719">leczenie objawowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 719 1039 759">aksytynib</td> <td data-bbox="1039 719 1301 759">kabozantynib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 759 1039 799">kabozantyn b</td> <td data-bbox="1039 759 1301 799" rowspan="2">leczenie objawowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 799 1039 823">niwolumab</td> </tr> </tbody> </table>	I linia	II linia	Odpowiedź	interferon alfa	aksytynib	kabozantynib	sunityn b	ewerolimus	leczenie objawowe	aksytynib	kabozantynib	kabozantyn b niwolumab	leczenie objawowe	pazopanib	ewerolimus	leczenie objawowe	aksytynib	kabozantynib	kabozantyn b	leczenie objawowe	niwolumab	b.d.			
I linia	II linia	Odpowiedź																								
interferon alfa	aksytynib	kabozantynib																								
sunityn b	ewerolimus	leczenie objawowe																								
	aksytynib	kabozantynib																								
	kabozantyn b niwolumab	leczenie objawowe																								
pazopanib	ewerolimus	leczenie objawowe																								
	aksytynib	kabozantynib																								
	kabozantyn b	leczenie objawowe																								
	niwolumab																									
Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące <u>interwencji zalecanych przez wytyczne</u>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="584 855 779 900">I linia</th> <th data-bbox="779 855 1039 900">II linia</th> <th data-bbox="1039 855 1301 900">Odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="584 900 779 959">interferon alfa</td> <td data-bbox="779 900 1039 959">aksytynib</td> <td data-bbox="1039 900 1301 959">kabozantyn b / niwolumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 959 779 1174" rowspan="4">sunityn b</td> <td data-bbox="779 959 1039 1031">ewerolimus</td> <td data-bbox="1039 959 1301 1031">kabozantyn b / niwolumab / sorafenib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 1031 1039 1094">aksytynib</td> <td data-bbox="1039 1031 1301 1094">kabozantyn b / niwolumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 1094 1039 1134">kabozantyn b</td> <td data-bbox="1039 1094 1301 1134">niwolumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 1134 1039 1174">niwolumab</td> <td data-bbox="1039 1134 1301 1174">kabozantynib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 1174 779 1390" rowspan="4">pazopanib</td> <td data-bbox="779 1174 1039 1246">ewerolimus</td> <td data-bbox="1039 1174 1301 1246">kabozantyn b / niwolumab / sorafenib</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 1246 1039 1310">aksytynib</td> <td data-bbox="1039 1246 1301 1310">kabozantyn b / niwolumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 1310 1039 1350">kabozantyn b</td> <td data-bbox="1039 1310 1301 1350">niwolumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 1350 1039 1390">niwolumab</td> <td data-bbox="1039 1350 1301 1390">kabozantynib</td> </tr> </tbody> </table>	I linia	II linia	Odpowiedź	interferon alfa	aksytynib	kabozantyn b / niwolumab	sunityn b	ewerolimus	kabozantyn b / niwolumab / sorafenib	aksytynib	kabozantyn b / niwolumab	kabozantyn b	niwolumab	niwolumab	kabozantynib	pazopanib	ewerolimus	kabozantyn b / niwolumab / sorafenib	aksytynib	kabozantyn b / niwolumab	kabozantyn b	niwolumab	niwolumab	kabozantynib	b.d.
I linia	II linia	Odpowiedź																								
interferon alfa	aksytynib	kabozantyn b / niwolumab																								
sunityn b	ewerolimus	kabozantyn b / niwolumab / sorafenib																								
	aksytynib	kabozantyn b / niwolumab																								
	kabozantyn b	niwolumab																								
	niwolumab	kabozantynib																								
pazopanib	ewerolimus	kabozantyn b / niwolumab / sorafenib																								
	aksytynib	kabozantyn b / niwolumab																								
	kabozantyn b	niwolumab																								
	niwolumab	kabozantynib																								



Ekspert		Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Nefrektomia	<p><b>Postępowanie medyczne aktualnie stosowane w Polsce w przypadku braku możliwości leczenia pacjenta w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” z powodu braku przeprowadzenia nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)</b></p>	<p>„Obecne wytyczne postępowania (przykładowo – ESMO 2016) wskazują na konieczność wykonania nefrektomii u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z wyjątkiem osób w bardzo złym stanie sprawności lub innymi przeciwwskazaniami (ogólnie wykonanie nefrektomii powinno być zawsze rozważane).</p> <p>Uzasadnieniem są wyniki analizy leczenia w klinicznej praktyce bardzo dużej grupy (15390) chorych, która została przeprowadzona na podstawie wyników z National Cancer Database w USA (Hanna i wsp. J Clin Oncol 2016; 34: 3267-3275), która wykazała znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego osób poddanych nefrektomii przed rozpoczęciem leczenia systemowego (mediana – 17,1 i 7,7 miesiąca).</p> <p>Uważam, że przedstawione w 2018 roku wyniki badania III fazy CARMENA (porównanie wyników leczenia sunitynibem z lub bez poprzedzającej nefrektomii) nie uzasadniają zmiany wytycznych postępowania i wymagają potwierdzenia (zastrzeżenia – wyniki przedstawione jedynie w postaci doniesienia podczas konferencji i nie opublikowane w pełnej postaci oraz kwalifikowanie chorych z kategorią rokowania pośredniego lub niekorzystnego, przedwczesne przerwanie badania po włączeniu 456 zamiast 576 chorych, wykonanie odroczonej nefrektomii u 16% chorych leczonych pierwotnie sunitynibem).”</p> <p>„Zapisy obecnego programu uniemożliwiają włączenie chorych, u których nie wykonano nefrektomii.”</p> <p>„Uważam, że wykonanie nefrektomii przed rozpoczęciem leczenia systemowego jest wskazane.”</p>	<p>„Interferon.”</p> <p><u>Komentarz analityka Agencji:</u> Interferon został też wymieniony w przekazanym stanowisku jako interwencja najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce w przypadku braku przeprowadzenia nefrektomii</p>
	<p><b>Odsetek pacjentów, spośród osób poddawanych kwalifikacji do leczenia w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, który nie może być do niego włączonych, tylko i wyłącznie z powodu braku przeprowadzenia nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej) – tzn. spośród pacjentów spełniających wszystkie inne</b></p>	<p>„Brak możliwości zakwalifikowania do programu z powodu niewykonania nefrektomii dotyczy około 15% chorych.”</p>	<p>„Ok. 10-15%”</p>

Ekspert		Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
	kryteria kwalifikacji dla substancji czynnych takich jak: aktytynib, kabozantynib, ewerolimus, niwolumab, pazopanib, sorafenib, sunitynib		
<b>Własne stanowisko w kwestii zasadności uwzględnienia proponowanych zmian w programie lekowym B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” i ich finansowania ze środków publicznych</b>		„Uważam, że zaproponowane zmiany są uzasadnione pod względem klinicznym (odmienny mechanizm działania niwolumabu i kabozantynibu przemawia za sekwencyjnym stosowaniem obu leków). Dodatkowo należy poddać analizie możliwość stosowania sekwencji „sunitynib – ewerolimus – kabozantynib” i „pazopanib – ewerolimus – kabozantynib”.”	„Zasadnym jest wprowadzenie zgodnie z wytycznymi ESMO III linii leczenia po zastosowaniu TKI, obecnie opis programu NFZ jest niejednoznaczny.”  Dodatkowe uwagi: „Podanie u pacjenta po nefrektomii interferonu $\alpha$ w pierwszej linii nie jest rekomendowane przez wytyczne ESMO. Z powodu niedawnej rejestracji niwolumabu i kabozantynibu dane dotyczące sekwencyjnego stosowania obu leków są bardzo ograniczone. Na podstawie randomizowanych badań II fazy wykazujących skuteczność stosowania obu leków w II i III linii terapii wg zaleceń ESMO kabozantynib jest w III linii leczenia lekiem z wyobtu dla pacjentów leczonych w II linii niwolumabem i odwrotnie”

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

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej w tabeli przedstawiono substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) oraz dane odnośnie do interferonu  $\alpha$ , zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Interferon  $\alpha$  nie jest finansowany w ramach programu lekowego, a w ramach katalogu chemioterapii z zakresem wskazań objętych refundacją:

- Interferonum alfa-2a: nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, guzy złośliwe z komórek tucznych;
- Interferonum alfa-2b: nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej.

Substancje czynne kabozantinib i niwolumab są refundowane w ramach programu lekowego B10 od dnia 1 maja 2018 r. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy do leków dostępnych w ramach programu wynosi 0 zł (poziom odpłatności: bezpłatny).

**Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne finansowane w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” oraz interferon  $\alpha$ , na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	44,60	46,83	46,83
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465316		89,21	93,67	93,67
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465415		133,81	140,50	140,50
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66
Axitinibum	Inlyta, tabl. powl., 1 mg	56 tabl.	5909991004439	1122.0, Aksytyn b	3448,44	3620,86	3620,86
	Inlyta, tabl. powl., 5 mg	56 tabl.	5909991004460		17236,80	18098,64	18098,64
Cabozantinibum	Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	3582186003947	1175.0, Kabozantinib	30412,80	31933,44	31933,44
	Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	3582186003954		30412,80	31933,44	31933,44
	Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	30 tabl.	3582186003961		30412,80	31933,44	31933,44

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Everolimusum	Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990711598	1086.0, Ewerolimus	16159,18	16967,14	16967,14
	Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990711567		12088,44	12692,86	12692,86
Nivolumabum	<b>Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml</b>	<b>1 fiol.po 10 ml</b>	<b>5909991220518</b>	<b>1144.0, Niwolumab</b>	<b>6388,86</b>	<b>6708,30</b>	<b>6708,30</b>
	<b>Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml</b>	<b>1 fiol.po 4 ml</b>	<b>5909991220501</b>		<b>2555,54</b>	<b>2683,32</b>	<b>2683,32</b>
Pazopanibum	Votrient, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	5909990764877	1110.0, Pazopanib	2980,80	3129,84	3129,84
	Votrient, tabl. powl., 200 mg	90 tabl.	5909990764884		8942,40	9389,52	9389,52
	Votrient, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990764891		5961,60	6259,68	6259,68
	Votrient, tabl. powl., 400 mg	60 tabl.	5909990764907		11923,20	12519,36	12519,36
Sorafenibum	Nexavar, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	5909990588169	1078.0, Sorafen b	13651,74	14334,33	14334,33
Sunitin bum	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	5909990079377	1079.0, Sunitynib	5340,36	5607,38	5607,38
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	5909990079384		10680,72	11214,76	11214,76
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	5909990079391		21361,45	22429,52	22429,52
Temsirolimusum	Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fio ka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiolka (szklana) 2,2 ml rozcieńczalnika	5909990080663	1150.0, Temsyrolimus	3909,34	4104,81	4104,81

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – wysokość limitu finansowania

## 7.2. Liczebność pacjentów

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczby osób, które w razie zaakceptowania ocenianych schematów do finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, będą objęte takim leczeniem, w opinii Pani dr n. med. Joanny Streb, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Pana prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Szczegóły i metodyka oszacowania populacji – patrz opinia eksperta w *Korespondencji*.

Tab. 10: Liczba osób kwalifikujących się do leczenia w ocenianych schematach leczenia raka nerki

I linia	II linia	III linia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			Szacowana wielkość populacji w III linii*	Szacowana wielkość populacji w III linii
interferon alfa	aksytn b	niwolumab	10	b.d.
sunitynib	ewerolimus	niwolumab	15	ok. 20%
	aksytn b	niwolumab	15	ok. 15-19%
	kabozantynib	niwolumab	65	b.d.
	niwolumab	kabozantynib	65	ok. 10%
pazopan b	ewerolimus	niwolumab	8	ok. 20%
	aksytn b	niwolumab	8	ok. 20%
	kabozantynib	niwolumab	45	b.d.
	niwolumab	kabozantynib	45	b.d.

\*Zgodnie z przekazaną opinią, uwarunkowania kliniczne (np. stan sprawności, wydolność narządowa, następstwa wcześniejszego leczenia) powodują, że około u około 40% chorych otrzymujących leczenie 2. linii będzie wskazane rozważenie zastosowania leczenia 3. linii. Podobnie, Pani dr n. med. J. Streb: „średnio II linia leczenia ok. 35-38% pacjentów”

Łącznie, liczebność populacji, która mogłaby zostać objęta leczeniem raka nerki w ramach programu lekowego w ocenianych schematach wynosi, w opinii prof. dr hab. M. Krzakowskiego, 276 osób: 110 dla kabozantynibu i 166 dla niwolumabu.

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

W związku z rozważaną zmianą w zapisach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C65)”, polegającą na umożliwieniu stosowania niwolumabu i kabozantynibu w III linii, celem orientacyjnego oszacowania wpływu na wydatki NFZ, założono, że:

- szacowana liczba osób kwalifikujących się do leczenia w ocenianych schematach leczenia raka nerki wyniesie (zgodnie z przekazaną opinią eksperta wnioskującego o rozważane zmiany) 110 osób dla kabozantynibu i 166 osób dla niwolumabu,
- liczba podań kabozantynibu i niwolumabu zgodnie z ChPL Cabometyx i ChPL Opdivo wyniesie na rok odpowiednio 365 i 26 (zgodnie z dawkowaniem wg ChPL Cabometyx podaje się go w dawce: 60 mg **raz na dobę**. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg/dobę a następnie do 20 mg na dobę. Zgodnie z dawkowaniem wg ChPL Opdivo podaje się go w dawce: 240 mg **co 2 tyg.** lub 480 mg co 4 tyg. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki),
- koszt jednego podania leku zostanie obliczony jako koszt 1 mg substancji czynnej wg Obwieszczenia MZ i zawartości substancji czynnej w 1 tabl./fiolce z uwzględnieniem dawkowania wg odpowiednich ChPL. Nie uwzględniono kosztów podania leku w ramach programu lekowego, związanych np. z hospitalizacją czy diagnostyki,
- koszt rocznej terapii zostanie obliczony jako koszt jednego podania pomnożony przez liczbę podań na rok zgodnie z dawkowaniem wg odpowiednich ChPL (tj. 365 dla kabozantynibu i 26 podań dla niwolumabu).

Ze względu na fakt, iż kabozantynib i niwolumab są refundowane dopiero od 01.05.2018 r. nie jest możliwe określenie realnego kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego (np. z uwzględnieniem ewentualnych instrumentów podziału ryzyka, na podstawie danych DGL – najnowsze dostępne dane pochodzą z kwietnia 2018 r.)

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html> (ostatni dostęp: 09.08.2018 r.)

Należy mieć na uwadze znaczne ograniczenie możliwości wnioskowania o rocznych kosztach terapii – przedstawione oszacowania dotyczą tylko i wyłącznie kosztu substancji czynnej, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, obliczonego na podstawie dawkowania zgodnego z kartą ChPL, przy założeniu ciągłego stosowania leków przez okres 1 roku, bez uwzględnienia realnych kosztów tych substancji.

**Tabela 17. Koszty kabozantynibu i niwolumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	WLF [zł]	Liczba mg w op.	Koszt 1 mg [zł]	Liczba podań na rok	Koszt jednego podania leku [zł]	Koszt rocznej terapii [zł]
Cabozantinibum	Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	31933,44	600	53,22	365	1 064,45	388 789,63
	Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	31933,44	1200	26,61			
	Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	30 tabl.	31933,44	1800	17,74			
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	6708,3	100	67,08	26	16 099,92	418 597,92
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	2683,32	40	67,08			

\*WLF – wysokość limitu finansowania

Przy założeniu, że do leczenia kabozantynibem w III linii będzie się kwalifikowało 110 osób, a do leczenia niwolumabem 166 osób, łączne **koszty, jakie będzie musiał ponieść płatnik wyniosą 112 mln 225 tys. zł. Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania nie dotyczą wpływu na budżet płatnika publicznego scenariusza, w którym dla określonej w zleceniu MZ populacji zostanie zniesiony warunek wykonania nefrektomii celem włączenia do leczenia lekami dostępnymi w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, prócz temsyrolimusu.**

**Tabela 18. Roczne koszty terapii kabozantynibem i niwolumabem**

Substancja czynna	Koszt rocznej terapii [zł]	Liczba osób kwalifikujących się do leczenia	Roczny koszt terapii
Cabozantinibum	388 789,63	110	42 737 587,20 zł
Nivolumabum	418 597,92	166	69 487 254,72 zł

## 7.4. Dane NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono dane NFZ, dotyczące programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

**Tabela 19. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C64 (nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej)**

Rok	Liczba pacjentów
2014	39 442
2015	40 736
2016	41 713
2017	42 786
2018 - 5 miesięcy	30 770



**Tabela 20. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” oraz leczonych interferonem alfa w ramach katalogu chemioterapii z rozpoznaniem ICD-10: C64 w podziale na poszczególne substancje czynne**

Rok	Substancja czynna	Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B10	Łącznie
2014	interferon alfa	388	2316
	ewerolimus	498	
	sorafenib	121	
	sunityn b	1081	
	pazopanib	431	
	aksytyn b	97	
2015	interferon alfa	408	2477
	ewerolimus	497	
	sorafenib	99	
	sunityn b	1147	
	pazopanib	444	
	aksytyn b	222	
2016	interferon alfa	385	2606
	ewerolimus	458	
	sorafenib	103	
	sunityn b	1161	
	pazopanib	547	
	aksytyn b	270	
	temsylolimus	9	
2017	interferon alfa	275	2607
	ewerolimus	405	
	sorafenib	79	
	sunityn b	1109	
	pazopanib	622	
	aksytyn b	332	
	temsylolimus	115	
2018 - 5 miesięcy	interferon alfa	275	2148
	ewerolimus	243	
	sorafenib	56	
	sunityn b	858	
	pazopanib	500	
	aksytyn b	212	
	temsylolimus	4	
	niwolumab	74	
	temsylolimus	4	
	kabozantynib	243	

**Tabela 21. Liczba pacjentów nowo zakwalifikowanych w danym roku do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)**

Rok	Liczba pacjentów
2014 i wcześniej	1928

Rok	Liczba pacjentów
2015	827
2016	899
2017	926
2018 - 5 miesięcy	421

Analizując powyższe tabele można stwierdzić, że liczba rozpoznań nowotworów złośliwych nerki u pacjentów zwiększa się na przestrzeni lat i – podobnie – zwiększa się liczba pacjentów leczonych w ramach programu B10: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” oraz liczba nowo kwalifikowanych do programu osób. Zwiększyła się też liczba dostępnych substancji leczniczych, możliwych do zastosowania w tej jednostce chorobowej. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu w latach 2014-2017 wyniosła od 2316 do 2607 osób (dane za 2018 r. są niepełne). Otrzymane dane nie uwzględniają podziału na linie leczenia, stąd nie można stwierdzić, ile osób było leczonych w konkretnych schematach:

- sunitynib → niwolumab,
- pazopanib → niwolumab,
- interferon  $\alpha$  → aksytynib,
- sunitynib → ewerolimus,
- sunitynib → aksytynib,
- sunitynib → kabozantynib,
- pazopanib → ewerolimus,
- pazopanib → aksytynib,
- pazopanib → kabozantynib.

Zgodnie z opinią ekspercką Pana prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, „u około 40% chorych otrzymujących leczenie 2. linii będzie wskazane rozważenie zastosowania leczenia 3 linii”. Gdyby dostępne były dane dot. liczby pacjentów leczonych w ramach II linii, możliwe byłoby orientacyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej. Ze względu na brak takich danych, nie jest to możliwe.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty substancji czynnych zrefundowanych w ramach programu lekowego B10: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”

**Tabela 22. Koszty refundacji substancji czynnych w ramach programu lekowego B10**

Rok	Substancja czynna	Koszt refundacji substancji czynnej	Łącznie
2016	aksytynib	14 748 307,43	<b>148 255 668,08</b>
	ewerolimus	26 976 141,53	
	interferon	2 077 745,38	
	pazopan b	26 566 611,57	
	sorafenib	5 688 196,47	
	sunitinib	65 021 525,45	
	temsrolimus	21 497,76	
2017	aksytynib	17 891 382,39	<b>146 805 537,86</b>
	ewerolimus	23 121 473,80	
	interferon	1 757 948,31	
	pazopan b	29 324 928,48	
	sorafenib	4 820 056,48	
	sunitinib	60 888 880,78	
	temsrolimus	781 554,75	
2018 (dane za 5 mies.)	aksytynib	6 977 081,60	<b>56 161 537,01</b>

Rok	Substancja czynna	Koszt refundacji substancji czynnej	Łącznie
	cabozantinib	0,00	
	ewerolimus	7 878 184,67	
	interferon	599 899,22	
	nivolumab	9 659,97	
	pazopan b	12 269 679,79	
	sorafenib	1 531 607,84	
	sunitinib	23 816 693,02	
	temsirolimus	346 515,29	

## 8. Źródła

Publikacje	
<b>AWA OT.4351.11.2017</b>	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.11.2017 ws. Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cabometyx, kabozantynib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, data ukończenia: 19.05.2017
<b>AWA OT.4351.30.2016</b>	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.30.2016 ws. wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”, data ukończenia: 10 listopada 2016 r.
<b>Barata 2018</b>	Barata PC et al.: The efficacy of VEGFR TKI therapy after progression on immune combination therapy in metastatic renal cell carcinoma, British Journal of Cancer <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-018-0104-z">https://doi.org/10.1038/s41416-018-0104-z</a>
<b>Choueiri 2015</b>	Choueiri TK et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23
<b>Choueiri 2016</b>	Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-27
<b>ChPL Cabometyx</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cabometyx pobrano z <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf</a> dn. 26.07.2018 r.
<b>ChPL Inlyta</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta pobrano z <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf</a> dn. 26.07.2018
<b>ChPL Nexavar</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar pobrano z <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf</a> dn. 26.07.2018
<b>ChPL Opdivo</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo pobrano z <a href="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</a> dn. 26.07.2018
<b>ChPL Sutent</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Sutent pobrano z <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf</a> dn. 26.07.2018
<b>ChPL Votrient</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Votrient pobrano z <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf</a> dn. 26.07.2018
<b>ESMO 2016</b>	Escudier B et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology.(ESMO) Annals of Oncology 27 (suplement 5): v58-v68, 2016.
<b>Giorgi 2018</b>	De Giorgi U., Carteni G., Giannarelli D. et al, Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme, BJU Int. 2018 Jun 29. doi: 10.1111/bju.14461
<b>KCE 2015</b>	Benahmed N et al.: Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 253. D/2015/10.273/86.
<b>NCCN 2018</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer, Version 4.2018-April 23, 2018
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.</b>	Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51) Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 2018-07-01
<b>Program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)”</b>	Załącznik B.10 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51), Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)
<b>PTOK 2013</b>	Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych –2013 r.
<b>RP_33_2017</b>	Rekomendacja nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 60 mg tabl. Powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 40 mg tabl. Powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib – tabletki, 20 mg tabl. Powł. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
<b>RP_71_2016</b>	Rekomendacja nr 72/2016 z 22 listopada 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml; Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

<b>SEOM 2017</b>	Gallardo E et al.: SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017), Clin Transl Oncol (2018) 20:47–56
<b>SRP_119_2016</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”
<b>SRP_120_2016</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) kod EAN: 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”
<b>SRP_55_2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003947, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
<b>SRP_56_2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003954, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
<b>SRP_57_2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Cabometyx (kabozantynib), kod EAN: 3582186003961, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
<b>Szczeklik 2016</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.
<b>Vaishampayan 2016</b>	Vaishampayan UN: The role of nephrectomy for kidney cancer in the era of targeted and immune therapies, dostępne na <a href="https://meetinglibrary.asco.org/record/50906/edbook">https://meetinglibrary.asco.org/record/50906/edbook</a> (ostatni dostęp: 13.08.2018 r.)
<b>Vitale 2018</b>	Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. PLoS ONE 2018; 13(7): e0199642. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199642">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199642</a>
<b>Strony Internetowe</b>	
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a> (ostatni dostęp: 06.08.2018 r.)	
<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta463/resources/cabozantinib-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604903877061">https://www.nice.org.uk/guidance/ta463/resources/cabozantinib-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604903877061</a> (ostatni dostęp: 06.08.2018 r.)	
<a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html</a> (ostatni dostęp: 09.08.2018 r.)	

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji dla kabozantynibu

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) w dniu 31.07.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search (((("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR (nivolumab OR opdivo))) AND ((("cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR (cabozantinib OR cometriq)) Filters: English; Polish	76
#11	Search (((("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR (nivolumab OR opdivo))) AND ((("cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR (cabozantinib OR cometriq)) Filters: English	76
#10	Search (((("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR (nivolumab OR opdivo))) AND ((("cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR (cabozantinib OR cometriq))	83
#9	Search ("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR (nivolumab OR opdivo)	2397
#8	Search ("cabozantinib" [Supplementary Concept]) OR (cabozantinib OR cometriq)	542
#7	Search nivolumab OR opdivo	2397
#6	Search "nivolumab" [Supplementary Concept]	905
#3	Search cabozantin b OR cometriq	542
#2	Search "cabozantin b" [Supplementary Concept]	222

Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) w dniu 31.07.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cabozantinib/	2273
2	(cabozantin b or cometriq or cabometyx).ab,kw,ti.	946
3	1 or 2	2368
4	nivolumab/	7967
5	(nivolumab or opdivo).ab,kw,ti.	4628
6	4 or 5	8270
7	3 and 6	363
8	limit 7 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	319
9	remove duplicates from 8	309

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library w dniu 31.07.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cabozantinib or cometriq or cabometyx	191
#2	nivolumab or Opdivo	837
#3	#1 and #2	27



## 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji dla niwolumabu

### Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) w dniu 03.08.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (kidney neoplasm OR neoplasm, kidney OR renal neoplasms OR neoplasm, renal OR neoplasms, renal OR renal neoplasm OR neoplasms, kidney OR cancer of kidney OR kidney cancers OR renal cancer OR cancer, renal OR cancers, renal OR renal cancers OR cancer of the kidney OR kidney cancer OR cancer, kidney OR cancers, kidney OR carcinomas, renal cell OR renal cell carcinomas OR adenocarcinoma, renal cell OR adenocarcinomas, renal cell OR renal cell adenocarcinoma OR renal cell adenocarcinomas OR adenocarcinoma of kidney OR adenocarcinoma of kidneys OR kidney, adenocarcinoma of OR kidneys, adenocarcinoma of OR renal cell cancer OR cancer, renal cell OR cancers, renal cell OR renal cell cancers OR adenocarcinoma, renal OR adenocarcinomas, renal OR renal adenocarcinoma OR renal adenocarcinomas OR nephrotic carcinoma OR carcinoma, nephrotic OR carcinomas, nephrotic OR nephrotic carcinomas OR renal cell carcinoma OR chromophobe renal cell carcinoma OR sarcomatoid renal cell carcinoma OR papillary renal cell carcinoma OR renal cell carcinoma, papillary OR chromophil renal cell carcinoma OR clear cell renal cell carcinoma OR grawitz tumor OR tumor, grawitz OR clear cell renal carcinoma OR carcinoma, hypernephroid OR carcinomas, hypernephroid OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas OR hypernephroma OR hypernephromas OR collecting duct carcinoma (kidney) OR carcinoma, collecting duct (kidney) OR carcinomas, collecting duct (kidney) OR collecting duct carcinomas (kidney) OR collecting duct carcinoma of the kidney OR renal collecting duct carcinoma OR collecting duct carcinoma OR carcinoma, collecting duct OR carcinomas, collecting duct OR collecting duct carcinomas)))) AND ("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR (nivolumab OR Opdivo)) <b>Filters: English; Polish</b>	316
#12	Search (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (kidney neoplasm OR neoplasm, kidney OR renal neoplasms OR neoplasm, renal OR neoplasms, renal OR renal neoplasm OR neoplasms, kidney OR cancer of kidney OR kidney cancers OR renal cancer OR cancer, renal OR cancers, renal OR renal cancers OR cancer of the kidney OR kidney cancer OR cancer, kidney OR cancers, kidney OR carcinomas, renal cell OR renal cell carcinomas OR adenocarcinoma, renal cell OR renal cell adenocarcinomas, renal cell OR renal cell adenocarcinoma OR renal cell adenocarcinomas OR adenocarcinoma of kidney OR adenocarcinoma of kidneys OR kidney, adenocarcinoma of OR kidneys, adenocarcinoma of OR renal cell cancer OR cancer, renal cell OR cancers, renal cell OR renal cell cancers OR adenocarcinoma, renal OR adenocarcinomas, renal OR renal adenocarcinoma OR renal adenocarcinomas OR nephrotic carcinoma OR carcinoma, nephrotic OR carcinomas, nephrotic OR nephrotic carcinomas OR renal cell carcinoma OR chromophobe renal cell carcinoma OR sarcomatoid renal cell carcinoma OR papillary renal cell carcinoma OR renal cell carcinoma, papillary OR chromophil renal cell carcinoma OR clear cell renal cell carcinoma OR grawitz tumor OR tumor, grawitz OR clear cell renal carcinoma OR carcinoma, hypernephroid OR carcinomas, hypernephroid OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas OR hypernephroma OR hypernephromas OR collecting duct carcinoma (kidney) OR carcinoma, collecting duct (kidney) OR carcinomas, collecting duct (kidney) OR collecting duct carcinomas (kidney) OR collecting duct carcinoma of the kidney OR renal collecting duct carcinoma OR collecting duct carcinoma OR carcinoma, collecting duct OR carcinomas, collecting duct OR collecting duct carcinomas)))) AND ("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR (nivolumab OR Opdivo))	347
#11	Search (("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (kidney neoplasm OR neoplasm, kidney OR renal neoplasms OR neoplasm, renal OR neoplasms, renal OR renal neoplasm OR neoplasms, kidney OR cancer of kidney OR kidney cancers OR renal cancer OR cancer, renal OR cancers, renal OR renal cancers OR cancer of the kidney OR kidney cancer OR cancer, kidney OR cancers, kidney OR carcinomas, renal cell OR renal cell carcinomas OR adenocarcinoma, renal cell OR adenocarcinomas, renal cell OR renal cell adenocarcinoma OR renal cell adenocarcinomas OR adenocarcinoma of kidney OR adenocarcinoma of kidneys OR kidney, adenocarcinoma of OR kidneys, adenocarcinoma of OR renal cell cancer OR cancer, renal cell OR cancers, renal cell OR renal cell cancers OR adenocarcinoma, renal OR adenocarcinomas, renal OR renal adenocarcinoma OR renal adenocarcinomas OR nephrotic carcinoma OR carcinoma, nephrotic OR carcinomas, nephrotic OR nephrotic carcinomas OR renal cell carcinoma OR chromophobe renal cell carcinoma OR sarcomatoid renal cell carcinoma OR papillary renal cell carcinoma OR renal cell carcinoma, papillary OR chromophil renal cell carcinoma OR clear cell renal cell carcinoma OR grawitz tumor OR tumor, grawitz OR clear cell renal carcinoma OR carcinoma, hypernephroid OR carcinomas, hypernephroid OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas OR hypernephroma OR hypernephromas OR collecting duct carcinoma (kidney) OR carcinoma, collecting duct (kidney) OR carcinomas, collecting duct (kidney) OR collecting duct carcinomas (kidney) OR collecting duct carcinoma of the kidney OR renal collecting duct carcinoma OR collecting duct carcinoma OR carcinoma, collecting duct OR carcinomas, collecting duct OR collecting duct carcinomas))	128046
#10	Search ("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR (nivolumab OR Opdivo)	2403

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search (("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (kidney neoplasm OR neoplasm, kidney OR renal neoplasms OR neoplasm, renal OR neoplasms, renal OR renal neoplasm OR neoplasms, kidney OR cancer of kidney OR kidney cancers OR renal cancer OR cancer, renal OR cancers, renal OR renal cancers OR cancer of the kidney OR kidney cancer OR cancer, kidney OR cancers, kidney OR carcinomas, renal cell OR renal cell carcinomas OR adenocarcinoma, renal cell OR adenocarcinomas, renal cell OR renal cell adenocarcinoma OR renal cell adenocarcinomas OR adenocarcinoma of kidney OR adenocarcinoma of kidneys OR kidney, adenocarcinoma of OR kidneys, adenocarcinoma of OR renal cell cancer OR cancer, renal cell OR cancers, renal cell OR renal cell cancers OR adenocarcinoma, renal OR adenocarcinomas, renal OR renal adenocarcinoma OR renal adenocarcinomas OR nephrotic carcinoma OR carcinoma, nephrotic OR carcinomas, nephrotic OR nephrotic carcinomas OR renal cell carcinoma OR chromophobe renal cell carcinoma OR sarcomatoid renal cell carcinoma OR papillary renal cell carcinoma OR renal cell carcinoma, papillary OR chromophil renal cell carcinoma OR clear cell renal carcinoma OR grawitz tumor OR tumor, grawitz OR clear cell renal carcinoma OR carcinoma, hypernephroid OR carcinomas, hypernephroid OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas OR hypernephroma OR hypernephromas OR collecting duct carcinoma (kidney) OR carcinoma, collecting duct (kidney) OR carcinomas, collecting duct (kidney) OR collecting duct carcinomas (kidney) OR collecting duct carcinoma of the kidney OR renal collecting duct carcinoma OR collecting duct carcinoma OR carcinoma, collecting duct OR carcinomas, collecting duct OR collecting duct carcinomas)	128046
#7	Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	29552
#5	Search "Kidney Neoplasms"[Mesh]	68875

## Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) w dniu 03.08.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	nivolumab/	7967
2	(nivolumab or Opdivo).ab,kw,ti.	4628
3	1 or 2	8270
4	kidney tumor/	24668
5	renal cell carcinoma/	3723
6	(kidney tumor or kidney neoplasm or kidney neoplasms or kidney tumour or nephroma or renal mass or renal tumor or renal tumour or reninoma or tumor,kidney or tumour,kidney or carcinoma, chromophobe cell kidney or carcinoma, renal cell or chromophobe cell kidney carcinoma or chromophobe renal cell carcinoma or clear cell renal cell carcinoma or kidney cell carcinoma).ab,kw,ti.	19158
7	4 or 5 or 6	38439
8	3 and 7	344
9	limit 8 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	252

## Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library w dniu 03.08.2018 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	nivolumab or Opdivo	837
#2	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1158
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cel ] explode all trees	871
#4	Kidney Neoplasm or Neoplasm, Kidney or Renal Neoplasms or Neoplasm, Renal or Neoplasms, Renal or Renal Neoplasm or Neoplasms, Kidney or Cancer of Kidney or Kidney Cancers or Renal Cancer or Cancer, Renal or Cancers, Renal or Renal Cancers or Cancer of the Kidney or Kidney Cancer or Cancer, Kidney or Cancers, Kidney or Carcinomas, Renal Cell or Renal Cell Carcinomas or Adenocarcinoma, Renal Cell or Adenocarcinomas, Renal Cell or Renal Cell Adenocarcinoma or Renal Cell Adenocarcinomas or Adenocarcinoma Of Kidney or Adenocarcinoma Of Kidneys or Kidney, Adenocarcinoma Of or Kidneys, Adenocarcinoma Of or Renal Cell Cancer or Cancer, Renal Cell or Cancers, Renal Cell or Renal Cell Cancers or Adenocarcinoma, Renal or Adenocarcinomas, Renal or Renal Adenocarcinoma or Renal Adenocarcinomas or Nephroid Carcinoma or Carcinoma, Nephroid or Carcinomas, Nephroid or Nephroid Carcinomas or Renal Cell Carcinoma or Chromophobe Renal Cell Carcinoma or Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma or Papillary Renal Cell Carcinoma or Renal Cell Carcinoma, Papillary or Chromophil Renal Cell Carcinoma or Clear Cell Renal Cell Carcinoma or Grawitz Tumor or Tumor, Grawitz or Clear Cell Renal Carcinoma or Carcinoma, Hypernephroid or Carcinomas, Hypernephroid or Hypernephroid Carcinoma or Hypernephroid Carcinomas or Hypernephroma or Hypernephromas or Collecting Duct Carcinoma (Kidney) or Carcinoma,	8275

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Collecting Duct (Kidney) or Carcinomas, Collecting Duct (Kidney) or Collecting Duct Carcinomas (Kidney) or Collecting Duct Carcinoma of the Kidney or Renal Collecting Duct Carcinoma or Collecting Duct Carcinoma or Carcinoma, Collecting Duct or Carcinomas, Collecting Duct or Collecting Duct Carcinomas	
#5	#2 or #3 or #4	8289
#6	#5 and #1	170
	Cochrane reviews	5
	Trials	163