

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja	11
2.2. Epidemiologia.....	11
2.2.1. Dane światowe.....	12
2.2.2. Dane polskie	14
2.2.3. Liczebność populacji docelowej.....	17
2.3. Etiologia	17
2.4. Patogeneza	18
2.5. Obraz kliniczny.....	21
2.6. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	21
2.6.1. Rozpoznanie	21
2.6.2. Ocena zaawansowania choroby	22
2.6.3. Ocena sprawności.....	24
2.7. Rokowanie	25
2.8. Leczenie	27
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	30
2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	30
2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	31
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	33
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	38
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	38
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	41
4.2.1. Dane NFZ odnośnie realizacji programów lekowych / świadczeń.....	41
■ ■	45
4.3. Rekomendacje finansowe	46
4.4. Zapisy proponowanego programu lekowego	47

5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	50
5.1. Cel i schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej.....	50
5.2. Wyniki wyszukiwania oraz wyniki wstępnej analizy klinicznej badań	50
5.3. Podsumowanie.....	55
6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	56
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW.....	59
7.1. Niwolumab (Opdivo®).....	59
7.2. Ipilimumab (Yervoy®)	61
7.3. Sunitynib (Sutent®, Sunitynib Teva®)	63
7.4. Temsyrolimus (Torisel®).....	64
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO.....	67
8.1. Populacja docelowa	67
8.2. Interwencja.....	67
8.3. Komparatory.....	67
8.4. Punkty końcowe	67
9. ZAKRES ANALIZ.....	68
9.1. Analiza kliniczna.....	68
9.2. Analiza ekonomiczna	68
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	69
9.4. Podsumowanie.....	70
10. BIBLIOGRAFIA	72
11. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	76
ANEKS A. SKALE STOSOWANE W BADANIACH KLINICZNYCH	78
A.1. Kryteria RECIST 1.1.....	78
A.2. Kryteria irRC.....	80
ANEKS B. SIŁA REKOMENDACJI WYTYCZNYCH	82

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ccRCC	Jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (<i>Clear cell renal cell carcinoma</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTCAE	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLA-4	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (<i>Cytotoxic T cell antigen 4</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
EAU	Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne (<i>European Association of Urology</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
ESMO	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

IARC	Międzynarodową Agencją Badań nad Rakiem (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFNα	Interferon alfa
IL-2	Interleukina 2
IPI	Ipilimumab
IMDC	Klasyfikacja rokowania wg IMDC (<i>The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Consortium</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (<i>Lactate dehydrogenase</i>)
MSKCC	Klasyfikacja rokowania wg MSKCC (<i>Memorian Sloan Kattering Cancer Center</i>)
mTOR	Szlak sygnałowy mTOR (<i>Mammalian target of rapamycin kinase</i>)
MTC	Porównanie pośrednie metodą MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NCCN	Narodowa sieć ośrodków onkologicznych w USA (<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PAZ	Pazopanib
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)

PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PDGF	Płytkopochodny czynnik wzrostu (<i>Platelet-derived growth factor</i>)
PD-L1	Ligand dla receptora programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand dla receptora programowanej śmierci 2 (<i>Programmed death ligand 2</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PrL	Program Lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	Rak nerkowokomórkowy (<i>Renal-cell carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych (<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Choroba stabilna (<i>Stable disease</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SUN	Sunitynib
TEMS	Temsyrolimus
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)

- TTR** Czas do odpowiedzi na leczenie
(*Time to response*)
- ULN** Górna granica normy
(*Upper Limit of Normal*)
- VEGF** Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego
(*Vascular endothelial growth factor*)
- VHL** von Hippel-Lindau
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowanych terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię złożoną z niwolumabu i ipilimumabu w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) jest jednym z rzadziej występujących nowotworów (stanowi ok. 2–3% nowotworów złośliwych) wśród dorosłych pacjentów [1]. Jest siódmym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i dziewiątym występującym u kobiet. Choroba ta, dając nieliczne objawy kliniczne, u 1/3 pacjentów rozpoznawana jest bardzo późno, zwykle przypadkowo podczas rutynowych lub diagnostycznych badań radiologicznych, w stadium w którym doszło już do przerzutów [2].

Podstawową formą leczenia RCC jest leczenie chirurgiczne (w zależności od stopnia zaawansowania guza – nefrektomia radykalna lub częściowa). W przypadku wczesnego stadium choroby na ogół nie stosuje się uzupełniającego leczenia systemowego, natomiast w przypadku choroby zaawansowanej nefrektomia stanowi przygotowanie do tej formy leczenia [3]. W ostatnich latach do terapii RCC wprowadzono nowe opcje terapeutyczne w zakresie leczenia systemowego, w tym zwłaszcza

w zakresie immunoterapii, co istotnie poszerzyło możliwości terapeutyczne pacjentów oraz ich rokowanie. Tym niemniej, polscy pacjenci nadal mają ograniczoną dostępność do nowoczesnych opcji terapeutycznych w ramach leczenia systemowego. W I linii leczenia w Polsce finansowane są zaledwie 3 opcje terapeutyczne (pazopanib, sunitynib i temsyrolimus), z czego tylko jedna (temsyrolimus) przeznaczona jest do leczenia pacjentów z RCC o niekorzystnym rokowaniu [4]. Co więcej, szacowane na podstawie danych epidemiologicznych 5-letnie przeżycie całkowite w Polsce w latach 2003–2005 wynosi 58%, podczas gdy na świecie w zbliżonym przedziale czasowym wynosiło 75% [5]. Istnieje uzasadniona potrzeba wprowadzania do terapii RCC nowych i skutecznych opcji terapeutycznych, zwłaszcza dedykowanych pacjentom o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (*therapeutic unmet need*).

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów może być niwolumab (NIV, preparat Opdivo®), dla którego w styczniu 2019 r. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wydała pozwolenie na rozszerzenie aktualnych wskazań. Lek ten w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, preparat Yervoy®) uzyskał rejestrację w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Wyniki badania rejestracyjnego (CheckMate 214), w którym oceniano skuteczności i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej nad sunitynibem w zakresie przeżycia całkowitego, jakości życia, a także w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa [6].

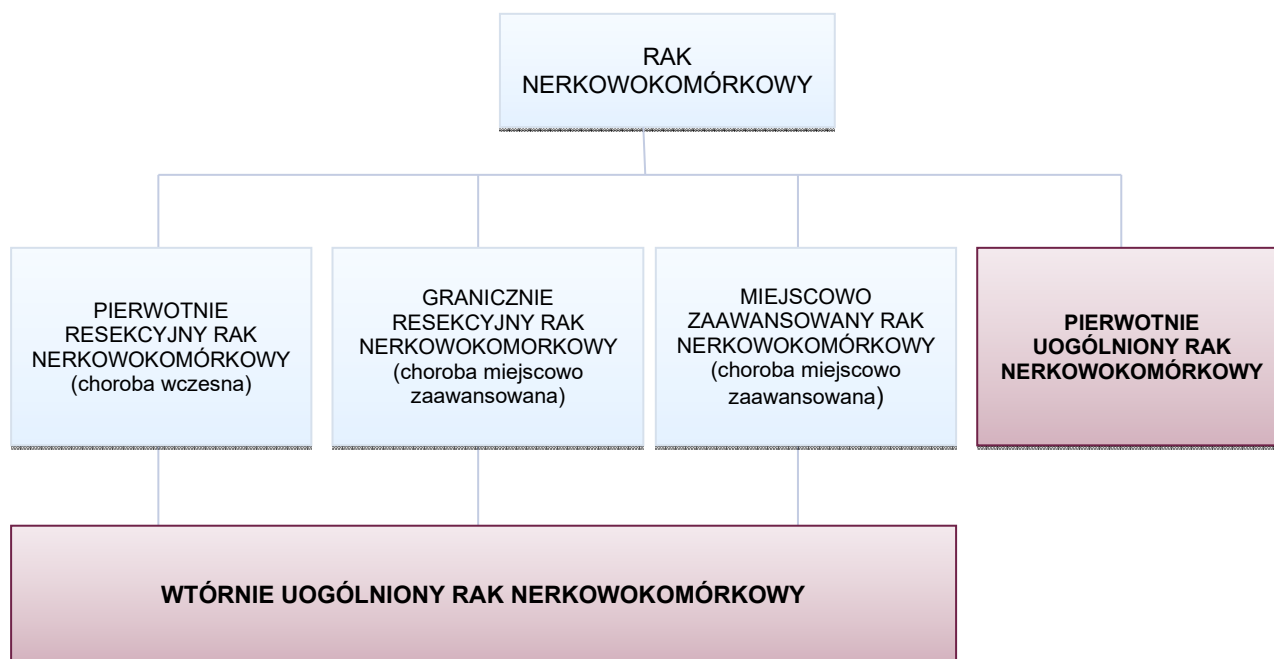
Podsumowując, finansowanie produktu leczniczego Opdivo® pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów z zaawansowanym RCC o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym w ramach I linii leczenia terapii systemowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C-64) to nowotwór wywodzący się najczęściej z komórek nabłonkowych wyściełających kanaliki nerkowe bliższe, w mniejszym stopniu z innych struktur nerki. Najczęstszym jego rodzajem pod względem histologicznym jest rak jasnokomórkowy (ccRCC, *clear cell renal cell carcinoma*) – dotyczy on ok. 80–90% przypadków. Wyróżnia się 4 stadia zaawansowania raka nerkowokomórkowego – rak pierwotny resekcyjny, granicznie resekcyjny, miejscowo–zaawansowany oraz uogólniony (Rysunek 1). Stadium uogólnione dotyczy przypadków, kiedy nowotwór szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, tworząc przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe zlokalizowane głównie w płucach, wątrobie, mózgu i kościach [7].

Rysunek 1.
Klasyfikacja kliniczna raka nerki



2.2. Epidemiologia

Na podstawie dostępnych danych literaturowych nie jest możliwe określenie współczynników epidemiologicznych dla populacji docelowej. W związku z powyższym, rozdział poświęcony epidemiologii przygotowano w oparciu o dane dla raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) lub raka nerki (ICD-10: C64–C65), w zależności od ich dostępności.

2.2.1. Dane światowe

Chorobowość

Nowotwory nerek są trzecim najczęściej występującym nowotworem układu moczowego i stanowią one 2–3% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród osób dorosłych [1]. Najczęściej występującym typem nowotworu nerki jest rak nerkowokomórkowy, diagnozowany u 85–90% pacjentów z mięszowym guzem nerki [8]. Według światowych danych epidemiologicznych z 2018 r., zebranych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 5-letnim okresie obserwacji, rozpowszechnienie raka nerki na świecie wynosiło ponad 1,025 mln przypadków, z czego ponad 634 tys. przypadków odnotowano u mężczyzn a 391 tys. u kobiet [9]. Najbardziej aktualne dane z programu SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) wskazują, iż w 2015 r. w Stanach Zjednoczonych żyło ponad 505 tys. chorych na raka nerki [10].

Zapadalność

Na raka nerki niemal dwukrotnie częściej zapadają mężczyźni niż kobiety. Najczęściej rozpoznawany jest pomiędzy 6. a 7. dekadą życia [1]. Dane SEER wskazują, iż w USA raka nerki najczęściej diagnozowano w grupie wiekowej 55–75 lat (54%) z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 64 lata [10]. Dane IARC wskazują, iż w 2018 r. odnotowano ponad 403 tys. nowych zachorowań na raka nerki na świecie, z czego ponad 254 tys. u mężczyzn i blisko 149 tys. u kobiet. Standaryzowane wiekiem światowe współczynniki zapadalności wg IARC wynosiły 4,5/100 tys. (6,0/100 tys. u mężczyzn i 3,1/100 tys. u kobiet). Zapadalność na raka nerki jest silnie uzależniona od regionu geograficznego. Przyjmuje się, iż kraje bardziej rozwinięte charakteryzują się większymi współczynnikami zapadalności na raka nerki, aniżeli kraje mniej rozwinięte (Rysunek 2) [9].

Zgodnie z danymi SEER dla USA, w 2018 r. spodziewanych było ponad 65 tys. nowych zachorowań na raka nerki, stanowiących 3,8% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. Na przestrzeni ostatnich 40 lat zapadalność na raka nerki w USA systematycznie wzrastała (Wykres 1), a standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na podstawie danych SEER z lat 2011–2015 wynosi 15,9/100 tys./rok (21,7/100 tys./rok u mężczyzn oraz 10,9/100 tys./rok u kobiet). Zgodnie z danymi SEER współczynniki zapadalności w USA dla poszczególnych ras i grup etnicznych są do siebie zbliżone, za wyjątkiem populacji pochodzenia azjatyckiego oraz pacyficznego, dla których współczynniki te są około dwukrotnie niższe, niezależnie od płci. Oszacowywane przez SEER ryzyko rozwoju raka nerki w ciągu całego życia wynosi 1,7% wśród mężczyzn i kobiet [10].

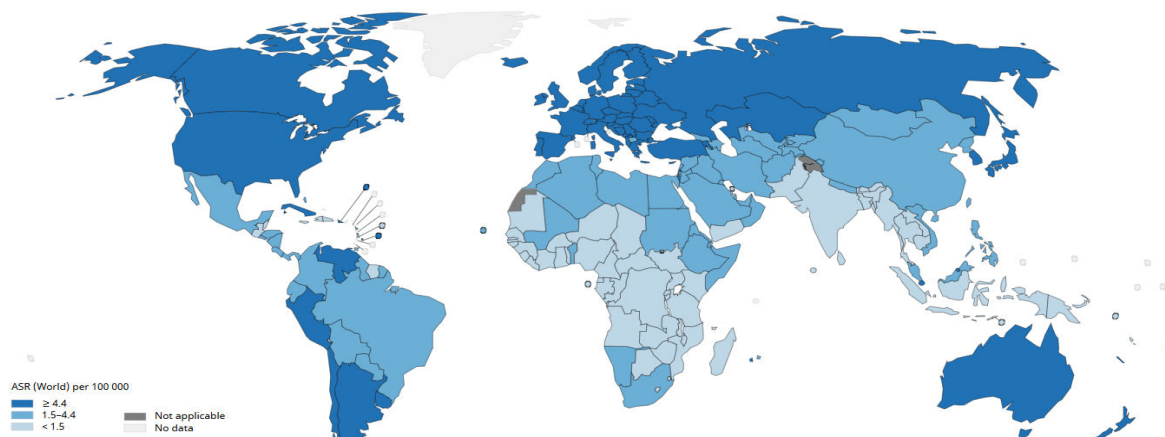
Umieralność

Według danych IARC w 2018 r. na świecie z powodu raka nerki zmarło ponad 175 tys. osób, z czego blisko 114 tys. stanowili mężczyźni, a ponad 61 tys. kobiety. Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności z powodu raka nerki w 2018 r. wynosił 1,8/100 tys. w populacji ogólnej (2,6/100 tys. u mężczyzn oraz 1,1/100 tys. u kobiet). Podobnie jak w przypadku współczynników zapadalności,

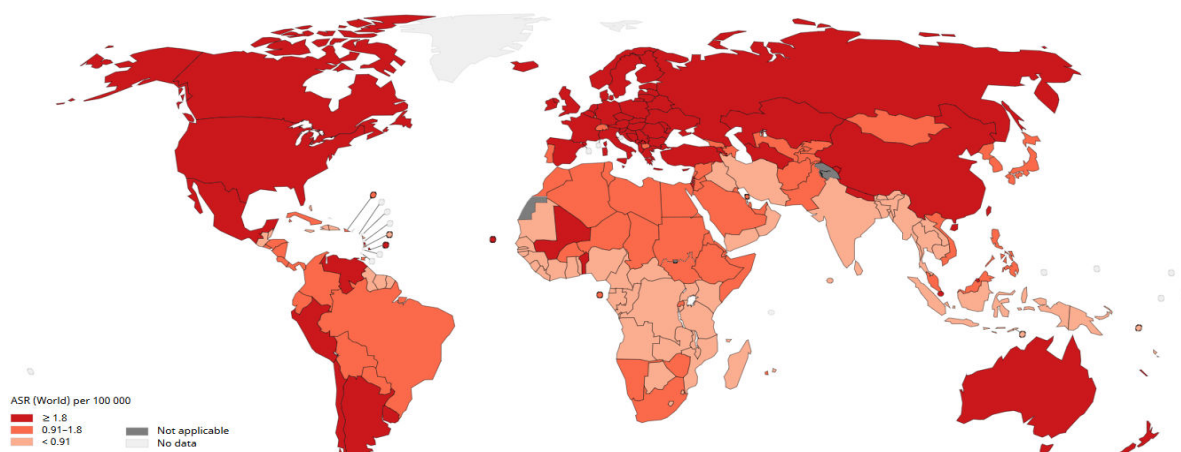
najwyższe współczynniki umieralności z powodu raka nerki odnotowywano w krajach rozwiniętych (Rysunek 3) [9].

Zgodnie z danymi SEER w 2018 r. w USA spodziewano się blisko 15 tys. zgonów z powodu raka nerki, co stanowiło 2,5% wszystkich spodziewanych zgonów z powodu nowotworów. Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności na podstawie danych SEER z lat 2011–2015 r. wynosił 3,8/100 tys. (5,6/100 tys.; u mężczyzn i 2,4/100 tys. u kobiet). Z kolei oszacowany przez SEER odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynosił 74,5%, przy czym przeżycie pacjentów uzależnione jest od stadium nowotworu w momencie diagnozy. U pacjentów z nowotworem ograniczonym do ogniska pierwotnego wynosi ono 92,6%, z nowotworem naciekającym do okolicznych węzłów chłonnych 68,7%, natomiast z odległymi przerzutami zaledwie 11,6% [10].

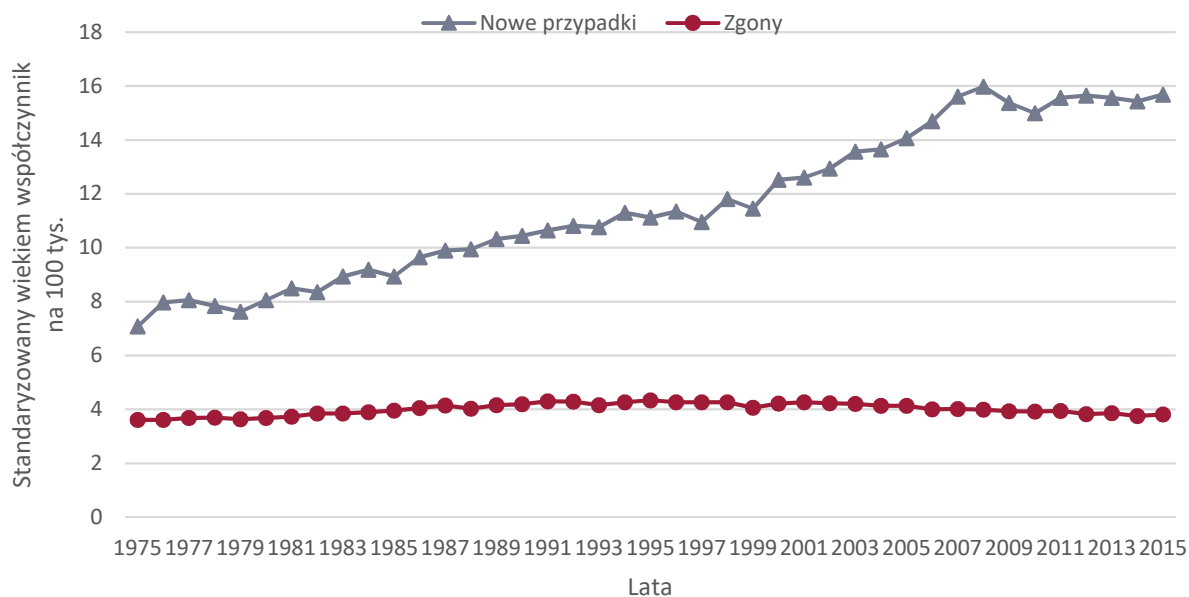
Rysunek 2.
Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności na raka nerki (ICD-10: C64–C65) w 2018 r. na podstawie danych IARC



Rysunek 3.
Standaryzowane wiekiem współczynniki umieralności na raka nerki (ICD-10: C64–C65) w 2018 r. na podstawie danych IARC



Wykres 1.
Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności i umieralności w latach 1975–2015 wg danych SEER



2.2.2. Dane polskie

Chorobowość

Brak danych literaturowych opisujących chorobowość w Polsce.

Zapadalność

Polskie dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, iż w 2015 r. zachorowania na raka nerkowokomórkowego stanowiły 3,9% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn oraz 2,4% u kobiet. Zgodnie z danymi KRN w 2015 r. na raka nerkowokomórkowego zapadło 3 154 mężczyzn oraz 1 923 kobiety. Współczynniki standaryzowane dla zachorowań wskazują na różnice między płciami – mężczyźni cechują się wyższym standaryzowanym wiekiem współczynnikiem zapadalności niż kobiety. W 2015 r. wynosiły one odpowiednio 10,6/100 tys. u mężczyzn oraz 5,1/100 tys. u kobiet [11].

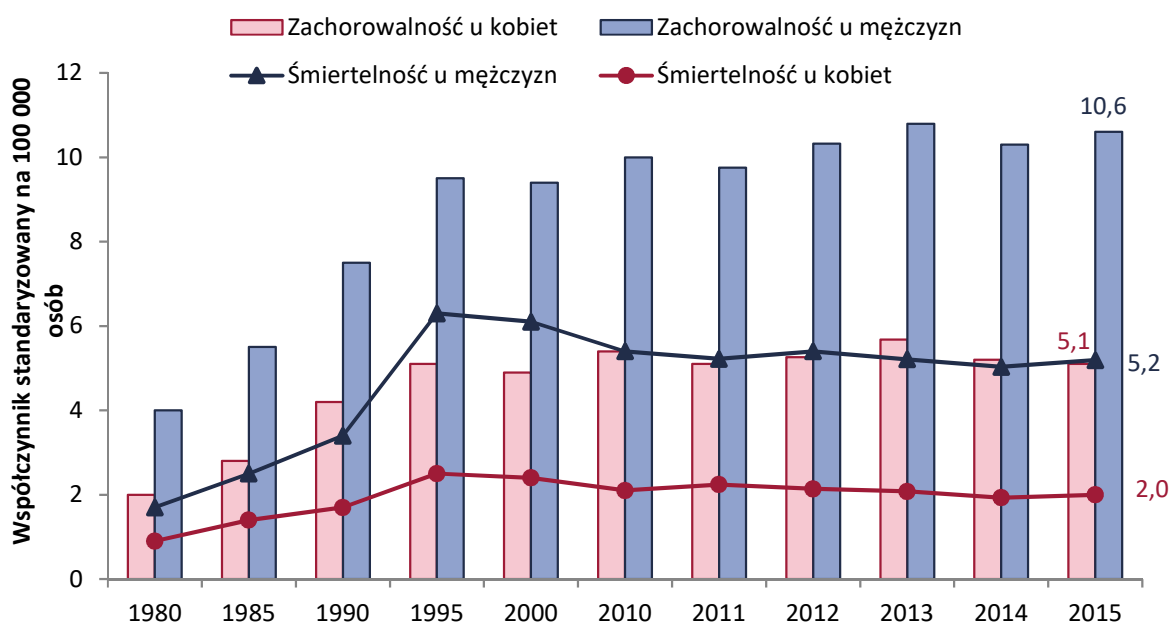
Analiza trendów epidemiologicznych wg KRN wskazuje na stabilizację współczynnika zachorowalności po 1995 roku (Wykres 2) [11]. Wzrost zapadalności do połowy lat 90. najpewniej spowodowany był zwiększeniem czułości i częstości wykonywania badań diagnostycznych. Zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn najczęściej raka nerki rozpoznaje się w grupie wiekowej powyżej 55. roku życia (80%). Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem, osiągając najwyższe wartości w siódmej dekadzie życia (Wykres 3) [11].

Umieralność

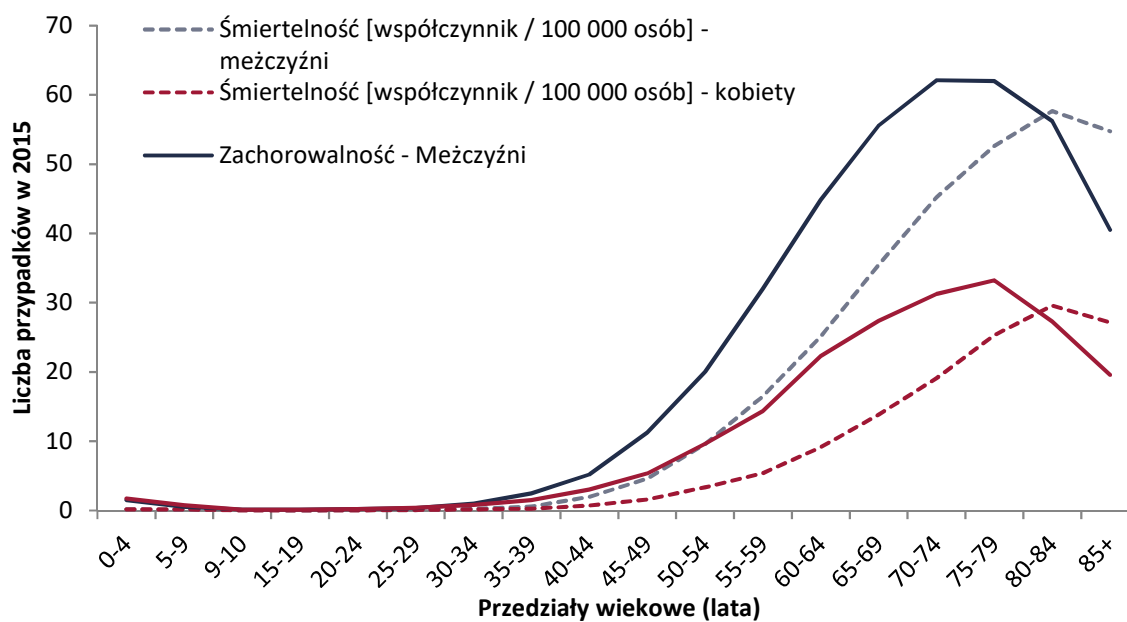
Zgodnie z danymi KRN w 2015 r. rak nerkowokomórkowy był 8. najczęstszym powodem zgonu z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn oraz 12. u kobiet. W 2015 r. z powodu raka nerkowokomórkowego zmarło 1 704 mężczyzn oraz 975 kobiet. Standaryzowany współczynnik umieralności w 2015 r. wynosił 5,19/100 tys. u mężczyzn oraz 2,00/100 tys. u kobiet [11].

Mimo, iż 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym na początku XX w. nieznacznie wzrosło z 52,1% do 54,6% u mężczyzn oraz z 57,1% do 62,4% u kobiet (Wykres 4), to umieralność z powodu raka nerkowokomórkowego wśród polskich pacjentów jest nadal bardzo wysoka, zwłaszcza w porównaniu z krajami Unii Europejskiej (Wykres 5) [12].

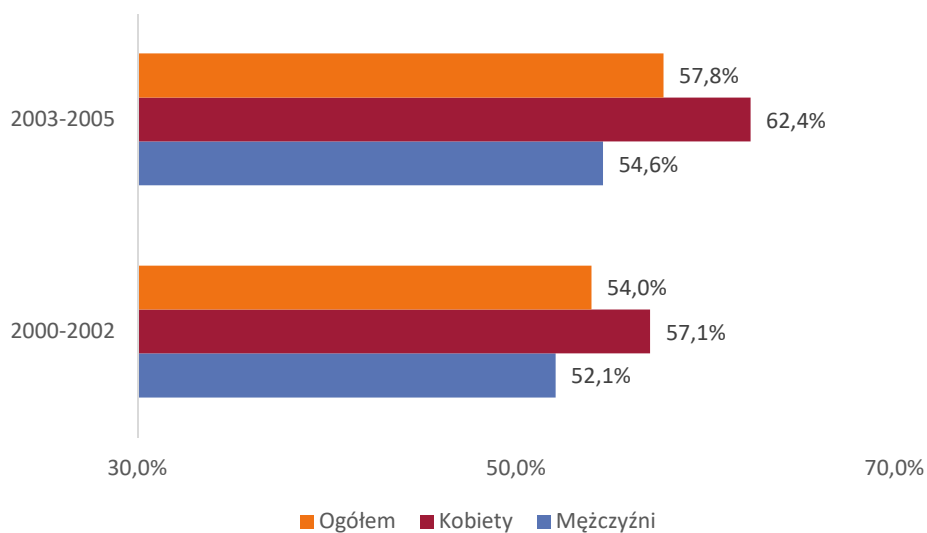
Wykres 2.
Standaryzowany współczynnik zachorowalności oraz zgonów na raka nerkowokomórkowego wg KRN w latach 1980–2015 [11]



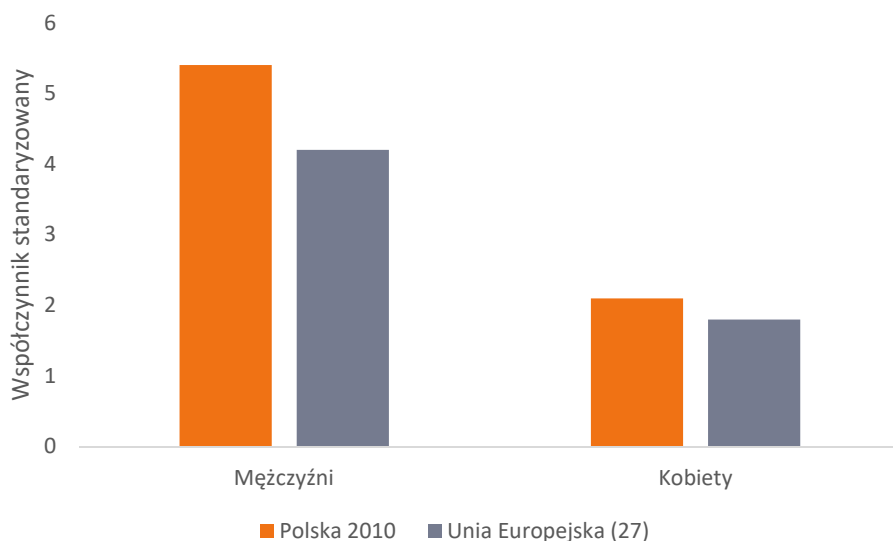
Wykres 3.
Standaryzowany współczynnik zachorowalności oraz zgonów na raka nerkowokomórkowego wg KRN w zależności od wieku [11]



Wykres 4.
Wskaźniki 5-letnich przeżyć u chorych na raka nerkowokomórkowego w latach 2000–2005 wg danych KRN [12]



Wykres 5.
Porównanie standaryzowanych współczynników umieralności na raka nerkowokomórkowego w Polsce i UE [12]



2.2.3. Liczebność populacji docelowej



2.3. Etiologia

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

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

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

Wśród czynników środowiskowych lub nabytych, które mogą przyczynić się do zachorowania wyróżnia się m.in.:

- **ekspozycję na dym tytoniowy** – ryzyko rozwoju RCC, u osób kiedykolwiek palących było wyższe o 54% u mężczyzn i o 22% u kobiet. Ponadto, stwierdzono również, iż wzrost ryzyka RCC jest ściśle zależny od ilości wypalanych papierosów,
- **otyłość**– na podstawie wyników badań obserwacyjnych szacuje się, iż wraz ze wzrostem masy ciała o każde 5 kg/m² ryzyko RCC rośnie o 24% u mężczyzn i 34% u kobiet,
- **zawodową ekspozycję na czynniki chemiczne**, takie jak pestycydy, kadm, koks, stal, czy benzyna/ropa (wzrost ryzyka o co najmniej 60%),
- **nadużywanie alkoholu**,
- **przewlekłe dializy**,
- **przewlekłe przyjmowanie diuretyków i preparatów fenacetyny** [1].

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

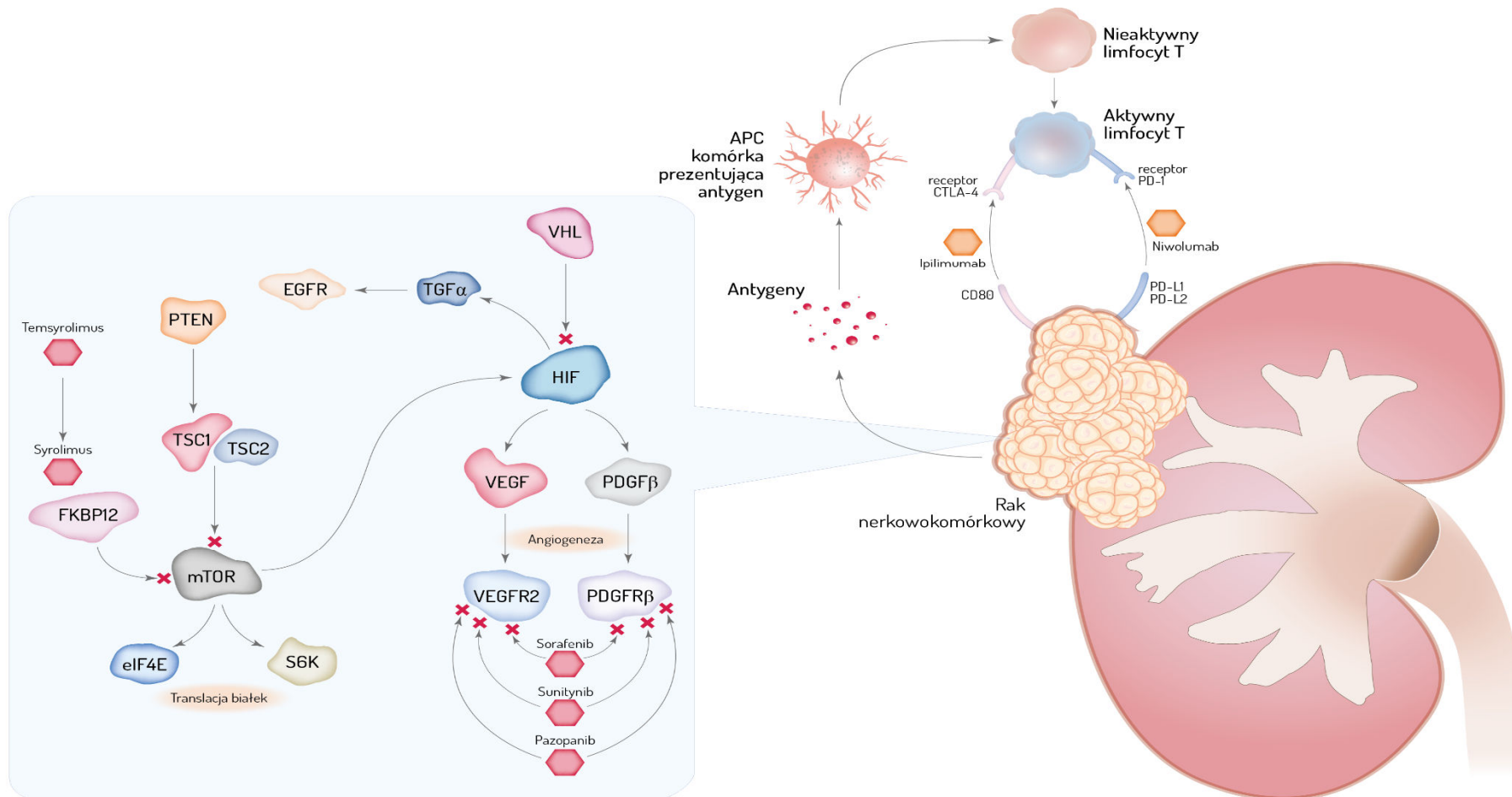
2.4. Patogeneza

Mechanizm powstawania RCC nie jest jeszcze do końca poznany, jednakże szacuje się, iż ok. 60% sporadycznych przypadków ccRCC związana jest z mutacjami o obrębie genu supresorowego VHL (von Hippel-Lindau). Białko VHL kodowane przez ten gen stanowi część kompleksu ubichinon-ligaza. W normalnych warunkach (bez obecnej mutacji), przy prawidłowym poziomie tlenu w komórkach, kompleks ten reguluje aktywność czynnika indukowanego hipoksją HIF-1. Konsekwencją mutacji w obrębie genu VHL jest akumulacja czynnika HIF, co prowadzi do masowej produkcji cząsteczek takich jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF, płytkopochodny czynnik wzrostu PDGFβ, czy transformujący czynnik wzrostu TGF-α, odpowiedzialnych m.in. za procesy proliferacji i angiogenezy komórek nowotworowych. Innym możliwym szlakiem mutacji w przebiegu RCC może być ścieżka mTOR, która modulując ekspresję białek m.in. takich jak HIF, eIF4E, S6K odgrywa ważną rolę w regulacji różnych procesów komórkowych (w tym komórek nowotworowych), takich jak proliferacja, apoptoza, czy metabolizm komórkowy. Efektem mutacji w ścieżce mTOR jest zwiększenie proliferacji oraz przeżywania zmienionych nowotworowo komórek (Rysunek 4) [1, 14].

Lepsze zrozumienie patomechanizmów nowotworzenia w RCC pozwoliło na opracowanie terapii celowanych, ukierunkowanych bezpośrednio na uszkodzone szlaki molekularne i których stosowanie hamuje namnażanie się komórek nowotworowych. Przykładowo, cząsteczką hamującą patologiczne działanie szlaku mTOR jest temsyrolimus, natomiast do grona inhibitorów receptorów związanych z angiogenezą należą cząsteczki takie jak sorafenib, sunitynib i pazopanib. Nowością ostatnich lat jest

opracowanie cząstek, których działanie nie polega na modyfikacji szlaków sygnałowych w obrębie guza, lecz na mobilizacji układu odpornościowego chorego, a w szczególności na aktywacji limfocytów T, czego efektem jest rozpoznawanie zmienionych nowotworowo komórek, a w dalszej kolejności hamowanie ich namnażania się. Cząsteczkami działającymi w tym mechanizmie są np. niwolumab oraz ipilimumab (Rysunek 4) [1, 14].

Rysunek 4.
Ścieżki sygnałowe zaangażowane w patogenezę raka nerkowokomórkowego wraz z punktami uchwytu dla leków (na podstawie: Bernardi 2011) [14]



2.5. Obraz kliniczny

Objawy ogólne

RCC może rozwijać się bezobjawowo przez długi okres czasu. Klasyczna łączna triada objawów Virchowa opisująca: ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz jest obecnie rzadka (6–10%) i koreluje z agresywną histologią i zaawansowaną chorobą [15]. Pojedynczo u pacjentów obserwuje się: krwimocz (u ok. 50–60%), ból brzucha (ok. 40%), namacalny guz (30–40%). Do objawów niespecyficznych należą: gorączka, nocne poty, złe samopoczucie i utrata wagi. U mężczyzn (ok. 2%) występują żylaki powrózka nasiennego po stronie zajętej przez guz nerki [16].

U około 30% chorych występują tzw. objawy paranowotworowe, będące wynikiem wydzielania przez guz substancji biologicznie czynnych, tj. reniny, erytropoetyny, glukagonu, insuliny, parathormonu, gonadotropiny, hormonu ACTH podobnego, aldosteronu lub cytokiny. Mogą one powodować m.in. nadciśnienie krwi, hiperkalcemię, amyloidozę i szereg innych zaburzeń [17].

Postać uogólniona

U około 30% chorych na RCC stwierdza się chorobę rozsianą. Rak jasnokomórkowy szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych lub poprzez bezpośrednie naciekanie na sąsiadujące narządy. Miejscem, w którym najczęściej pojawiają się przerzuty są płuca, gdzie rozpoznaje się 75% przypadków przerzutów RCC. Objawy kliniczne charakterystyczne dla pojawiających się przerzutów zależne są od miejsca ich występowania. Kaszel i duszność towarzyszą przerzutom do płuc, silne dolegliwości bólowe charakterystyczne są dla przerzutów ściany klatki piersiowej, opłucnej lub splotów nerwowych. Przerzuty do wątroby nie dają żadnych objawów, lecz przy naciąganiu lub uciskaniu torebki wątroby może wystąpić rozpierający ból. Rwący ból towarzyszy przerzutom do kości, podobne objawy charakteryzują przerzuty do kręgosłupa czy tkanek okołokręgosłupowych - często pierwszym objawem są patologiczne złamania kości. Uporczywy ból głowy towarzyszy przerzutom do OUN [17].

2.6. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

2.6.1. Rozpoznanie

Obecnie ponad 50% przypadków RCC wykrywanych jest przypadkowo, podczas wykonywania rutynowych badań lub badań wykonywanych w związku z występowaniem licznych i niespecyficznych objawów [8].

Diagnostyka RCC uwzględnia badania podmiotowe (wywiad lekarski) i przedmiotowe (badania fizykalne). W badaniu fizykalnym objawy wskazujące na RCC to: palpacyjnie wyczuwalny guz w jamie brzusznej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, niezmnijające się żylaki powrózka nasiennego (u mężczyzn) oraz obustronne obrzęki kończyn dolnych, które sugerują zajęcie żył [8, 18].

Podstawą rozpoznania RCC są wyniki badań obrazowych, w tym: ultrasonografii (USG), tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI), które uzupełnione wynikami badań morfologicznych (np. biopsja z oceną patomorfologiczną pobranego materiału tkankowego) wskazują na podtyp histologiczny nowotworu oraz umożliwiają wybór optymalnej terapii. Ponadto wyniki badań morfologicznych są podstawą do oceny rokowania [8, 18].

2.6.2. Ocena zaawansowania choroby

Znajomość stopnia zaawansowania RCC ściśle wiąże się z dalszym rokowaniem i stanowi podstawę do podjęcia odpowiednich decyzji terapeutycznych. Stadium choroby określane jest najczęściej w 4 stopniowej skali według klasyfikacji TNM (*Tumour-Nodes-Metastases*) opracowanej i zaimplementowanej przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* w 2018 roku (Tabela 1) [19]. Do ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu wykorzystywane są wyniki badań obrazowych, histopatologicznych oraz laboratoryjnych. [8].

Klasyfikacja TNM uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – wielkość guza; wyrażona w skali 1–4 określającej stopień rozrostu guza nerki i jego stosunek do otaczających tkanek (im wyższy stopień, tym bardziej zaawansowany nowotwór),
- cecha N – zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, wyrażona w skali 0–1 określającej obecność komórek nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych,
- cecha M – przerzuty; wyrażone w skali 0–1 określającej obecność przerzutów do narządów lub odległych węzłów chłonnych (Tabela 1) [19].

W I stopniu zaawansowania guz osiąga wielkość poniżej 7 cm w najdłuższym wymiarze i występuje wyłącznie w obrębie nerki. W przypadku II stopnia – guz występuje również wyłącznie w obrębie nerki, jednak jego wielkość przekracza 7 cm w najdłuższym wymiarze. W III stopniu zaawansowania guz rozrasta się naciekając na żyłę nerkową oraz nadnercze, powięź nerkową oraz co najmniej jeden z okolicznych węzłów chłonnych. W ostatnim IV stopniu zaawansowania guz rozprzestrzenia się poza powięź nerkową, zajmując więcej niż jeden węzeł chłonny i/lub tworząc przerzuty do innych narządów (Rysunek 5) [20].

Rysunek 5.
Przebieg raka nerkowokomórkowego (RCC) [20]

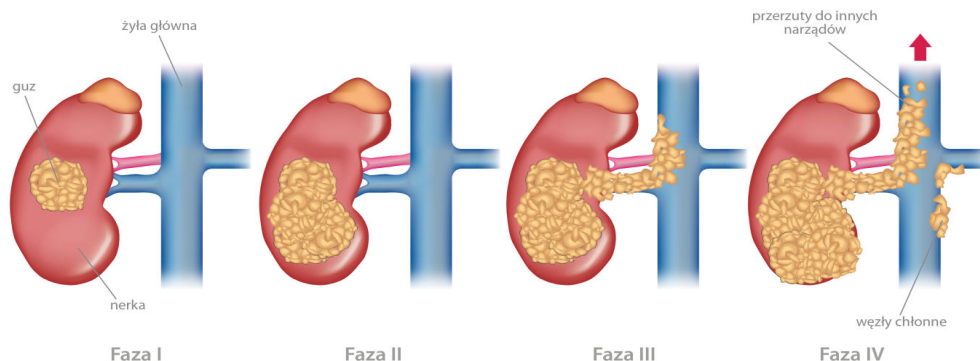


Tabela 1.
Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania RCC [19]

Klasyfikacja TNM raka nerkowokomórkowego	
Guz pierwotny – cecha T	
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak pierwotnego guza
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, w obrębie nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, w obrębie nerki
T1b	Guz o największym wymiarze >4 cm i ≤ 7 cm, w obrębie nerki
T2	Guz o największym wymiarze >7 cm, w obrębie nerki
T2a	Guz o największym wymiarze >7 cm i ≤ 10 cm, w obrębie nerki
T2b	Guz o największym wymiarze >10 cm, w obrębie nerki
T3	Guz nacieka na naczynia żyłne lub nadnercze lub tkankę tłuszczową okołonerkową, bez nacieku na nadnercze, nie przekracza powięzi nerkowej Gerota
T3a	Guz nacieka na żyłę nerkową lub jej duże dopływy segmentalne, tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, nie przekracza powięzi nerkowej Gerota
T3b	Czop nowotworowy w żyłę główną dolną (poniżej przepony)
T3c	Czop nowotworowy w żyłę główną dolną (powyżej przepony) lub naciek na jej ścianę
T4	Guz nacieka poza powięź nerkową Gerota
Zajęcie okolicznych węzłów – cecha N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do regionalnego węzła chłonnego (lub ki ku)
Przerzuty odległe – cecha M	
m0	Brak obecności odległych przerzutów
m1	Obecne odległe przerzuty
pM1	Obecne odległe przerzuty, potwierdzone m kroskopowo

Klasyfikacja TNM raka nerkowokomórkowego			
Stopień zaawansowania klinicznego			
I	II	III	IV
T1 N0 M0	T2 N0 M0	T1 N1 M0	T4, każde N, M0
		T2 N1 M0	
		T3 NX, N0 M0	każde T, każde N, M1
		T3 N1 M0	

2.6.3. Ocena sprawności

Wybór właściwego leczenia, a także określenie rokowania ułatwia również ocena stanu ogólnego pacjentów. Służy ona przede wszystkim do oceny sprawności fizycznej, a także jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową. W praktyce najczęściej stosuje się do tego dwie skale – skalę ECOG (skala Zubroda) lub skalę Karnofsky'ego (Tabela 2) [21].

Tabela 2.
Skale oceniające sprawność pacjenta z chorobą nowotworową [21]

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
0	prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń	100	stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
		90	stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy	80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
		70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia	60	stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
		50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia	40	stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby	20	stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
5	zgon	0	zgon

2.7. Rokowanie

Czynniki prognostyczne

RCC charakteryzuje się trudnym do przewidzenia przebiegiem klinicznym. Może przebiegać agresywnie z bardzo szybką i dynamiczną progresją lub wykazywać stabilny, długoletni wzrost. W momencie diagnozy u około 30% pacjentów występują przerzuty. Rokowanie pogarsza się w przypadku obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach żylnych. Pod względem histologicznym najgorzej rokuje RCC z różnicowaniem mięsakowatym [1]. Analizując przeżycie pacjentów korzystniejsze rokowanie mają pacjenci z podtypem chromofobowym raka nerki, aniżeli z podtypem jasnokomórkowym czy brodawkowym [2].

Na niekorzystne rokowanie u pacjentów z RCC ma również wpływ szereg innych czynników, które zestawiono poniżej (Tabela 3) [22].

Tabela 3.
Negatywne czynniki prognostyczne w rokowaniu RCC [1]

Kategoria	Czynnik prognostyczny
Czynniki anatomiczne	<ul style="list-style-type: none"> • stopień zaawansowania - klasyfikacja TNM i klasyfikacja Robsona (choroba uogólniona) • wielkość guza • zajęcie węzłów chłonnych • obecność przerzutów odległych • wyciek guza poza torebkę nerki • zajęcie żyły nerkowej i/lub żyły dolnej górnej
Czynniki histologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • stopień złośliwości w skali Fuhrmana • rodzaj utkania komórkowego (podtyp) • obecność struktur mięsakowatych • nacieki mikronaczyniowe • obecność martwicy guza • nacieki na układ zbiorczy nerki
Czynniki kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • zły stan ogólny chorego (skala ECOG, skala Karnofsky'ego) • jakość życia • obecność miejscowych objawów klinicznych • wyniszczenie • niedokrwistość
Czynniki molekularne	<ul style="list-style-type: none"> • niski poziom anhidrazy węglanowej IX (CAIX) • ekspresja naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) • mutacje genu supresorowego VHL • wysoki poziom białka Ki-67 • wysoki poziom metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 2 i 9
Czynniki biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • niski poziom hemoglobiny • skorygowany poziom wapnia w surowicy • podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej • podwyższony poziom markerów stanu zapalnego

Ocena rokowania

W ocenie rokowania pacjenta największą czułość ma zastosowanie modelu łączącego kilka różnych czynników prognostycznych. Modelem często używanym do oceny chorych z zaawansowanym RCC jest skala MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) zwana skalą Motzera. Nowszą skalą odzwierciedlającą aktualne możliwości terapeutyczne raka nerki (zwłaszcza w terapii celowanej oraz immunoterapii) jest skala IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*). Podział ten nie jest jednak tożsamy, a różnice w czynnikach ryzyka uwzględnianych w danej kategorii rokowniczej w obu skalach przedstawiono poniżej (Tabela 4) [23].

W ocenie rokowania w skali MSKCC bierze się pod uwagę obecność 5 czynników prognostycznych, w tym: stan sprawności pacjenta <80 wg skali Karnofsky'ego, czas pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia systemowego wynoszący <1 rok, stężenie dehydrogenazy mleczanowej $>1,5$ górnej granicy normy, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy oraz skorygowane stężenie wapnia wynoszące >10 mg/dl. Model IMDC nie uwzględnia poziomu dehydrogenazy mleczanowej, natomiast oparty jest dodatkowo o ocenę poziomu płytek krwi i neutrofilii. W obu skalach pacjenci na podstawie liczby czynników ryzyka przydzielani są do odpowiedniej kategorii rokowniczej: korzystnej (brak czynników ryzyka), pośredniej (1–2 czynniki ryzyka) i niekorzystnej (≥ 3 czynniki ryzyka) [22].

Walidacji i porównania obu modeli dokonano m.in. w pracy Kubackova 2015, w której retrospektywnie analizowano wyniki pacjentów z MRCC leczonych sunitynibem w I linii w latach 2006–2013. Uwzględniono wówczas dane wszystkich pacjentów czeskiej bazy danych (RENIS), dla których dostępne były dane dotyczące wszystkich czynników prognostycznych zawartych w obu skalach. Zastosowanie skali IMDC spowodowało przesunięcie pacjentów w ocenie rokowania w porównaniu ze skalą MSKCC (Wykres 6). Około 10% pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC została przydzielona do grupy z rokowaniem pośrednim w skali IMDC, a ok 10% pacjentów z pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC zostało przydzielonych do grupy z rokowaniem korzystnym w skali IMDC [23].

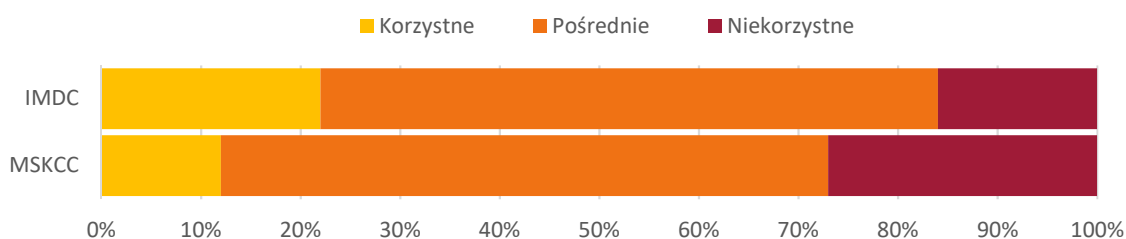
Niezależnie od rodzaju zastosowanej skali, kwalifikacja pacjentów do danej grupy rokowniczej przekłada się na spodziewaną długość przeżycia pacjentów. Przyjmuje się, iż mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów o korzystnym rokowaniu wynosi ok. 43 mies., podczas gdy dla pacjentów z rokowaniem pośrednim wynosi ok. 23 mies. Z kolei pacjenci o niekorzystnym rokowaniu osiągają medianę przeżycia całkowitego wynoszącą zaledwie ok. 8 mies. Także w obrębie pacjentów uprzednio nieleczonych, różnica w przeżyciu pomiędzy pacjentami z grupy rokowniczej korzystnej i niekorzystnej wynosi około 3 lat [24].

Tabela 4.
Porównanie czynników ryzyka w skali MSKCC i skali IMDC dla raka nerki na podstawie: Kubackova 2015 [23]

Kryterium	Skala MSKCC	Skala IMDC
Czynnik ryzyka		
Stan sprawności wg Karnofsky'ego <80%	✓	✓
Czas od diagnozy do leczenia systemowego <1 roku	✓	✓
Poziom LDH $\geq 1,5 \times \text{ULN}$	✓	x
Poziom Hb <LLN	✓	✓
Poziom skorygowanego Ca >10 mg/dl	✓	✓
Poziom płytek krwi >ULN	x	✓
Poziom neutrofilii >ULN	x	✓
Rozpowszechnienie grup ryzyka		
Rokowanie korzystne (brak czynników ryzyka)	12%	22%
Rokowanie pośrednie (1–2 czynniki ryzyka)	61%	62%
Rokowanie niekorzystne (≥ 3 czynniki ryzyka)	27%	16%
Przeżycie w zależności od grupy ryzyka (mediana OS [95% CI] w mies.)		
Rokowanie korzystne (brak czynników ryzyka)	39,5 [23,9; 55,2]	44,3 [31,6; 56,9]
Rokowanie pośrednie (1–2 czynniki ryzyka)	28,5 [20,1; 36,8]	24,8 [19,8; 29,8]
Rokowanie niekorzystne (≥ 3 czynniki ryzyka)	10,6 [6,3; 14,8]	9,3 [5,1; 13,5]

Hb – hemoglobina; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (*lactate dehydrogenase*); LLN – dolna granica normy (*lower limit of normal*); ULN – górna granica normy (*upper limit of normal*)

Wykres 6.
Odsetki pacjentów w danej grupie ryzyka w zależności od rodzaju klasyfikacji (MSKCC, IMDC) w pracy Kubackova 2015 [23]



2.8. Leczenie

Sposób leczenia raka nerkowokomórkowego zależy od stopnia zaawansowania choroby, ogólnego stanu sprawności pacjenta oraz obecności innych objawów. W leczeniu raka nerkowokomórkowego wykorzystuje się: leczenie przyczynowe, w tym leczenie chirurgiczne, chemioterapię oraz leczenie objawowe. Poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne dostępne w leczeniu pacjentów z RCC (Tabela 1) [3, 15, 25].

Tabela 5.
Opcje terapeutyczne w leczeniu raka nerkowokomórkowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby

Stadium zaawansowania	Klasyfikacja wg TNM	Leczenie
Pierwotnie resekcyjny	I	Leczenie chirurgiczne
Granicznie resekcyjny	II	Leczenie chirurgiczne
Miejscowo zaawansowany	III	Leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia, leczenie objawowe
Uogólniony	IV	Leczenie paliatywne (chirurgiczne, następnie systemowe), leczenie objawowe

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu raka nerki. W ramach leczenia chirurgicznego dostępna jest m.in. nefrektomia radykalna (polegająca na usunięciu całego narządu z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnoymi) oraz nefrektomia częściowa (nerkooszczędzająca). W badaniach naukowych wykazano, iż u pacjentów z zaawansowanym RCC leczonych systemowo nefrektomia znamienne wydłuża przeżycie całkowite, wobec czego jest ona zalecana u osób kwalifikujących się do operacji jako przygotowanie do leczenia systemowego [3]. Nefrektomia nie jest zalecana pacjentom z brakiem wydolnej drugiej nerki, dużym rozsiewem nowotworu lub w złym stanie ogólnym, a także u chorych z niekorzystnym rokowaniem [26].

Chemioterapia

Rak nerkowokomórkowy jest odporny na działanie klasycznej **chemioterapii**, w związku z tym nie jest to standard leczenia RCC. Wyjątkiem jest zaawansowany rak jasnokomórkowy o zróżnicowaniu mięsakowym, wywodzący się z kanalików zbiorczych, w przypadku którego stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z doksorubicyną [3].

Immunoterapia

Jedną z opcji terapii systemowej jest **immunoterapia**, polegająca na stymulacji odpowiedzi immunologicznej chorego, który nabiera zdolności do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. Obejmuje ona 3 grupy leków: cytokiny, inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 oraz inhibitory CTLA-4 [27].

Cytokiny są grupą naturalnych protein biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, jako m.in. inicjatory wzrostu i różnicowania komórek oraz mediatory sygnalizacji międzykomórkowej. W leczeniu RCC stosuje się głównie **interferon α** (IFN α) oraz **interleukiny-2** (IL-2). Ze względu na wysokie ryzyko ciężkich działań niepożądanych stosowane są wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Terapia IFN α ograniczona jest zazwyczaj do pacjentów o rokowaniu korzystnym lub jako terapia skojarzona (np.

z bewacyzumabem), a terapia IL-2 do pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie celowane [27].

Głównym przedstawicielem inhibitorów skierowanych przeciw immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 (*Programmed Death Receptor-1*) na powierzchni limfocytów T jest przeciwciało monoklonalne – **niwolumab**. Poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów do receptora PD-1 niwolumab nasila odpowiedź układu odpornościowego (w tym limfocytów T) przeciwko komórkom nowotworu [26]. U pacjentów dotychczas nieleczonych systemowo z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem niwolumab może być podawany w leczeniu skojarzonym z innym przeciwciałem monoklonalnym – **ipilimumabem**. Jest to inhibitor antygenu CTLA-4 na powierzchniach limfocytów T, który poprzez blokowanie receptora zwiększa aktywność limfocytów T i tym samym nasila odpowiedź immunologiczną (Rozdz. 2.4, Rysunek 4) [27].

Terapia celowana

Najczęściej stosowanymi lekami w terapii celowanej są inhibitory angiogenezy, w tym: **sorafenib**, **sunitynib**, **pazopanib**, **aksytynib** i **kabozantynib** (Rozdz. 2.4, Rysunek 4). Hamują one liczne kinazy tyrozynowe skierowane przeciw receptorom m.in. dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) i płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*). W wyniku tego, zahamowane zostają różne szlaki metaboliczne, a w konsekwencji proces neowaskularyzacji i wzrostu guza. Innym celem biologicznym w terapii RCC jest kinaza mTOR. Jej inhibitory takie jak **temsylolimus** czy **ewerolimus** za pośrednictwem kompleksu stworzonego z wewnątrzkomórkowym białkiem FKBP-12 hamują działanie kinazy regulującej m.in. wzrost i podział komórek, w tym komórek nowotworowych. Wśród leków stosowanych w terapii celowanej wyróżnić można jeszcze **bewacyzumab** i **tywozanib**. Są to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko czynnikom wzrostu VEGF, powodujące zahamowanie procesu angiogenezy i wzrostu guza [28].

Zestawienie terapii systemowych stosowanych w leczeniu RCC przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Leczenie systemowe raka nerki

Grupa	Działanie	Preparaty
Immunoterapia		
Cytokiny	Wpływ na wzrost, różnicowanie, pobudzenie komórek układu immunologicznego	Interleukiny-2 Interferon α
Inhibitory PD-1	Blokowanie immunologicznego punktu kontrolnego PD-1, nasilenie aktywności limfocytów T	Niwolumab
Inhibitory CTLA-4	Blokowanie antygenu CTLA-4 na powierzchni limfocytów T, zwiększenie aktywności układu odpornościowego	Ipilimumab
Terapia celowana		
Inhibitory angiogenezy	Blokowanie kinaz tyrozynowych, hamowanie neowaskularyzacji w obrębie guza	Sorafen b Sunitynib Pazopanib

Grupa	Działanie	Preparaty
		Aksytin b Kabozantynib
Inhibitory mTOR	Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1, zaburzenie translacji i syntezy białek	Temsirolimus Ewerolimus
Przeciwciała monoklonalne anty-VEGF	Hamowanie angiogenezy i wzrostu guza poprzez wiązanie z VEGF	Bewacyzumab Tywozanib

2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Głównym celem terapii zaawansowanych postaci RCC jest przedłużenie życia chorych, a w następnej kolejności opóźnienie progresji choroby oraz poprawa lub utrzymanie dotychczasowej jakości życia. W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, jak również odnoszące się do bezpieczeństwa terapii.

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu pacjenta),
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu),
- TTP (*time to progression*) – czas do progresji (czas od randomizacji do progresji),
- TTR (*time to response*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie),
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas mierzony od momentu, spełnienia kryteriów pomiaru CR lub PR do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby).

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR (*complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie),
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby,
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby.

Większość badań klinicznych dotyczących terapii nowotworowych do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Ich zastosowanie możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, umożliwiające ocenę

rozmiaru guza (Tabela 7) [29]. W głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (CheckMate 214) użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1.

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenia niepożądane, czyli jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta,
- SAE (*serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane, czyli jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej.

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), które umożliwiają odpowiednią klasyfikację i ujednoczoną nomenklaturę zdarzeń niepożądanych [30, 31]. Najnowsza wersja tych kryteriów (CTCAE v. 4.0) pochodzi z 2010 r. i została użyta w głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu (CheckMate 214).

Tabela 7.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [29]

Punkt końcowy	RECIST 1.1
Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR
Stabilizacja choroby (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Zazwyczaj w randomizowanych badaniach klinicznych z obszaru onkologii, podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym jest przeżycie całkowite, definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do zgonu. Wybór tego punktu podyktowany jest jego wieloma zaletami, m. in. łatwością pomiaru i interpretacji wyniku, a także jego bezsprzeczną istotnością kliniczną. Niestety, pomiar przeżycia całkowitego obarczony jest również pewnymi wadami, obejmującymi wrażliwość pomiaru na kolejne linie leczenia oraz inne czynniki związane z chorobą, jak

również dobór odpowiednio długiego okresu obserwacji w badaniu. W związku z powyższymi ograniczeniami, poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów), które powinny być silnie związane z przeżyciem całkowitym, a jednocześnie powinny być uzyskiwane w toku badania znacznie wcześniej niż mediany OS.

Zwyczajowo w badaniach onkologicznych, przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), oparte o powszechnie stosowane kryteria RECIST, uznawane są za surogaty dla przeżycia całkowitego. Jak wskazują jednak dostępne dowody naukowe zależność pomiędzy OS a PFS czy ORR w przypadku stosowania immunoterapii jest słabiej widoczna [32–34]. W przeglądzie systematycznym Mushti 2018 skumulowane wyniki 13 randomizowanych badań przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących immunoterapie w różnych wskazaniach onkologicznych (RCC, czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca) wskazują na stosunkowo słabą korelację pomiędzy PFS i ORR (według kryteriów RECIST) a OS [35].

Przypuszcza się, iż główną przyczyną słabej korelacji pomiędzy PFS lub ORR a OS jest niedoskonałość stosowanych powszechnie kryteriów odpowiedzi na leczenie wg RECIST. Jak wspomniano we wcześniejszym rozdziale (Rozdz. 2.9.1) kryteria te bazują na zmianie rozmiaru guza, uwidocznionego w badaniach obrazowych. Określona redukcja wymiarów guza uznawana jest za uzyskanie odpowiedzi na leczenie, natomiast wzrost nowotworu we wczesnych fazach, klasyfikowany jest jako progresja choroby i stanowi przesłankę do przerwania leczenia. Kryteria te opracowano w czasach gdy standardem postępowania były leki cytotoksyczne, działające bezpośrednio na komórki nowotworowe, dlatego nie są odpowiednie do oceny odpowiedzi na terapie biologiczne, a w szczególności te o charakterze immunologicznym, ukierunkowanym na stymulację endogennych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej pacjenta. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność immunoterapii zaobserwowano bowiem, iż niejednokrotnie u pacjentów uzyskanie odpowiedzi na leczenie, poprzedzone było czasowym powiększeniem ocenianych zmian, co zgodnie z kryteriami RECIST jest kwalifikowane jako progresja choroby. Zjawisko to, zwane pseudoprogresją, nie jest w pełni poznane, ale uważa się, że czasowy wzrost guza w początkowych fazach leczenia może wynikać z miejscowej reakcji tkanek w wyniku intensywnego naciekania przez komórki immunologiczne, co powoduje nasilony naciek zapalny, zwiększoną przepuszczalność naczyń oraz obrzęk. W efekcie, widocznie powiększone zmiany w badaniach obrazowych mogą być błędnie interpretowane jako wzrost rozmiaru guza [36, 37]. Mając na uwadze powyższe, w 2009 r. zaproponowano nowe kryteria dedykowane dla oceny wczesnej odpowiedzi na immunoterapię – irRC (*immune-related Response Criteria*). Szczegółowe porównanie kryteriów RECIST i irRC przedstawiono w Aneksie (Aneks A). Należy jednak zauważyć, iż kryteria irRC nie są jeszcze powszechnie stosowane w badaniach klinicznych i nie były wykorzystane w głównym badaniu dla wnioskowanej interwencji (CheckMate 214) [38].

Stąd, należy uznać, iż najbardziej podstawowym i wiarygodnym punktem końcowym w badaniach klinicznych dla immunoterapii stosowanej w leczeniu RCC jest OS, przy uzupełniającej roli PFS oraz ORR.

3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu raka nerkowokomórkowego przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 5 opracowań zawierających zalecenia dotyczące leczenia RCC. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem poruszanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 8), natomiast szczegółowej analizie poddano zalecenia dotyczące I linii leczenia RCC.

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia dotyczące leczenia i profilaktyki RCC	2013	[3]
Wytyczne zagraniczne			
EAU (European Association of Urology)	Wytyczne leczenia RCC	2018	[26]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Zalecenia dotyczące leczenia RCC	2019	[39, 40]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Wytyczne dotyczące leczenia RCC	2019	[41]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i kontroli RCC	2019	[25]

Leczenie chirurgiczne

Zgodnie z polskimi oraz zagranicznymi wytycznymi, podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu RCC jest leczenie chirurgiczne. W miarę możliwości zaleca się przeprowadzenie resekcji nerkooszczędzającej, jednakże w przypadku choroby zaawansowanej, w tym uogólnionej rzadko kiedy może ona być zastosowana i najczęściej wykonywanym zabiegiem jest nefrektomia. Nefrektomia powinna być wykonywana u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do zabiegu [3, 25, 26, 39, 41]. Zgodnie z wytycznymi EAU przeciwwskazaniem do wykonania nefrektomii oprócz złego stanu sprawności ogólnej jest niekorzystne rokowanie (wg IMDC), niewielki rozmiar guza pierwotnego przy wysokim stopniu rozsiania i/lub sarkomatoidalny typ nowotworu [26]. Z kolei wg najnowszych wytycznych ESMO 2019, nefrektomia cytoredukcyjna nie powinna stanowić dłużej standardu postępowania u pacjentów z pośrednim/niekorzystnym wg MKSCC [25].

U pacjentów w zaawansowanych stadiach nowotworu, nefrektomia może prowadzić do całkowitego wyleczenia wyłącznie w sytuacji, gdy w trakcie zabiegu nastąpi całkowita resekcja guza. Jednakże u większości pacjentów nie jest to możliwe i nefrektomia ma charakter paliatywny, zaś sam chory wymaga wdrożenia terapii systemowej. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, jedyną możliwą terapią jest leczenie systemowe.

Leczenia systemowe zalecane jest jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących. Rodzaj stosowanej terapii systemowej uzależniony jest od oceny rokowania pacjentów. Większość wytycznych praktyki klinicznej swoje zalecenia formułuje w zależności od kategorii rokowania pacjentów wg MKSCC (PTOK, ESMO) lub IMDC (NCCN, ESMO, EAU). Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne NICE 2019, które w większości nie odnoszą się do grup ryzyka, dlatego te zalecenia omówiono oddzielnie. Z uwagi na fakt, iż populację docelową stanowią pacjenci z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym, w poniższym opisie skupiono się wyłącznie na opcjach terapeutycznych dedykowanych tym grupom rokowniczym.

Rokowanie pośrednie

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EAU 2018, ESMO 2019 oraz NCCN 2019 standardem postępowania u pacjentów wcześniej nieleczonych z ccRCC, o rokowaniu pośrednim jest **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem** (EAU: silna, ESMO: kat. IA, NCCN: kat. 1) [26, 41]. Według NCCN 2019 drugą preferowaną opcją jest **kabozantynib** (kat. 2A), alternatywnie mogą zostać zastosowane również **pazopanib** lub **sunitynib** (kat. 1) [41]. Kabozantynib jest również preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z pośrednim rokowaniem według agencji NICE [39]. Powyższe opcje terapeutycznie (kabozantynib, pazopanib, sunitynib) wymieniane są także jako możliwe do zastosowania u pacjentów z rokowaniem pośrednim przez europejskie wytyczne (EAU 2018, ESMO 2019), przy czym ich stosowanie powinno być rozważane wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie niwolumabem w skojarzeniu ipilimumabem nie jest odpowiednie lub nie jest dostępne [25, 26]. Jak wynika ze starszych polskich wytycznych (PTOK 2013) u pacjentów z rokowaniem pośrednim preferowanymi opcjami są sunitynib oraz pazopanib. Według wytycznych, obydwie opcje terapeutyczne można traktować równorzędnie ze względu na fakt, iż w badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym obydwie terapie nie stwierdzono różnic w odniesieniu do osiągniętych przez pacjentów median przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie to samo badanie wykazało, że stosowanie pazopanibu może wiązać się z nieco częstszym uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie oraz korzystniejszym wpływem na jakość życia [3].

Ponadto poszczególne wytyczne dopuszczają możliwość stosowania u pacjentów z rokowaniem pośrednim innych opcji terapeutycznych niż powyżej wymienione. Wytyczne NCCN 2019 r. w I linii leczenia ccRCC u pacjentów z rokowaniem pośrednim wymieniają również możliwość stosowania w pewnych warunkach **aksytynibu** (kat. 2B), **bewacyzumabu w terapii skojarzonej z IFN α** (kat. 1), **wysokich dawek IL-2** (kat. 2A) oraz **temsylolimusu** (kat. 1). Stosowanie wysokich dawek IL-2 powinno zostać jednak ograniczone do pacjentów w bardzo dobrym stanie ogólnym oraz prawidłowym funkcjonowaniem narządów [41]. Z kolei wytyczne ESMO 2019 u pacjentów z rokowaniem pośrednim,

także dopuszczają możliwość opcjonalnego stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z IFN α (kat. IIC), a także **tywozanibu** (kat. IIB) [25].

W przeciwieństwie do wytycznych NCCN 2019 i ESMO 2019, wytyczne PTOK 2013 oraz EAU 2018 nie zalecają stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z IFN α u pacjentów z rokowaniem pośrednim, uzasadniając swą decyzję brakiem wpływu na wydłużenie przeżycia w porównaniu z samą immunoterapią [3, 26]. Ponadto wśród opcji niezalecanych przez wytyczne EAU 2018 w I linii leczenia RCC znajdują się także sorafenib, IFN α , wysokie dawki IL-2 oraz tywozanib.

Rokowanie niekorzystne

Zgodnie z wytycznymi EAU 2018, ESMO 2019 oraz NCCN 2019 standardem postępowania u pacjentów wcześniej nieleczonych z ccRCC i rokowaniem niekorzystnym jest **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem** (EAU: silna, ESMO: kat. IA, NCCN: kat. 1) [26, 41]. Według NCCN 2019 drugą preferowaną opcją u pacjentów z rokowaniem pośrednim jest **kabozantynib** (kat. 2A), który zalecany jest również przez pozostałe wytyczne zagraniczne ESMO 2019 (kat. IIB), EAU 2018 (silna) oraz NICE 2019. Ponadto u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym może być również stosowany **sunitynib** (ESMO 2019, EAU 2018, NCCN 2019) lub **pazopanib** (ESMO 2019, NCCN 2019) [25, 26, 41]. Zgodnie z wytycznymi EAU 2018 oraz ESMO 2019 stosowanie powyższych opcji (kabozantynib, pazopanib, sunitynib) powinno być rozważane wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie niwolumabem w skojarzeniu ipilimumabem nie jest odpowiednie lub nie jest dostępne [25, 26].

Poszczególne wytyczne nie są jednoznaczne odnośnie zastosowania temsyrolimusu – ESMO 2019 dopuszcza go (kat. IC) jako jedną z opcji alternatywnych (obok sunitynibu, pazopanibu, kabozantynibu) przy braku dostępności do schematu złożonego z niwolumabu i ipilimumabu. Wytyczne NCCN 2019 temsyrolimus traktują jako opcję, która może być przydatna dla niektórych pacjentów (kat. 1), natomiast wytyczne EAU 2019 nie zalecają stosowania tego leku u pacjentów o rokowaniu niekorzystnym, głównie z powodu niepewnych dowodów naukowych [26]. Temsyrolimus jest również lekiem niezalecanym przez NICE do stosowania u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym. Z kolei według polskich wytycznych PTOK 2013 temsyrolimus jest jedyną zalecaną opcją w tej grupie pacjentów, przy czym należy uwzględnić, że rekomendacje te opublikowano 6 lat temu. Zgodnie z polskimi wytycznymi, temsyrolimus choć jest zalecany u pacjentów z różnymi typami histologicznymi RCC, to największe korzyści z jego stosowania obserwuje się u pacjentów z typem histologicznym nowotworu innym niż ccRCC, a także u chorych z podwyższonym stężeniem LDH [3].

Poza ww. terapiami, poszczególne wytyczne dopuszczają możliwość leczenia pacjentów z rokowaniem niekorzystnym innymi opcjami terapeutycznymi. NCCN 2019 r. w I linii leczenia ccRCC u pacjentów z rokowaniem niekorzystnym wskazuje na możliwość stosowania w pewnych warunkach **aksytynibu** (kat. 2B), **bewacyzumabu w terapii skojarzonej z IFN α** (kat. 1), **wysokich dawek IL-2** dla pacjentów w bardzo dobrym stanie ogólnym oraz z prawidłowym funkcjonowaniem narządów (kat. 2A) [41]. Z kolei EAU 2018 w I linii leczenia RCC nie zaleca stosowania sorafenibu, IFN α , wysokich dawek IL-2 oraz tywozanibu.

Niezależnie od rokowania

Niezależnie od oceny rokowania, wytyczne NICE 2019 r. w I linii leczenia zaawansowanej postaci RCC rekomendują stosowanie **tywozanibu**, **pazopanibu** (wyłącznie u pacjentów z ECOG = 0–1, u których nie stosowano wcześniej terapii cytokinami) oraz **sunitynibu** (wyłącznie u pacjentów z ECOG = 0–1, u których odpowiednia jest immunoterapia). W leczeniu zaawansowanej/uogólnionej postaci RCC agencja NICE nie zaleca stosowania bewacyzumabu i temsyrolimusu, głównie z powodu niewystarczającej skuteczności w stosunku do kosztów oraz sorafenibu, z powodu braku wiarygodnych dowodów naukowych.

Podsumowanie wytycznych

U pacjentów z rokowaniem pośrednim preferowaną opcją terapeutyczną jest niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, natomiast **alternatywnie** (tj. przy braku dostępności) – **kabozantynib, sunitynib lub pazopanib**. Niektóre wytyczne u pacjentów z rokowaniem pośrednim wskazują również na możliwość zastosowania tywozanibu, a u wybranych pacjentów aksytynibu, bewacyzumabu w skojarzeniu z IFN α , temsyrolimusu oraz wysokich dawek IL-2.

U pacjentów z niekorzystnym rokowaniem preferowaną opcją terapeutyczną jest niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, **alternatywnie** w przypadku braku dostępności można zastosować **kabozantynib, sunitynib lub pazopanib**. Zalecenia wytycznych odnośnie **temsyrolimusu** nie są jednoznaczne – część wytycznych wskazuje ten lek jako opcję alternatywną, inne nie zalecają lub dopuszczają tylko u wybranych pacjentów. Ponadto dla wybranych pacjentów możliwe jest leczenie aksytynibem, bewacyzumabem w skojarzeniu z IFN α oraz wysokimi dawkami IL-2.

Mając na uwadze zalecenia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w dalszej części analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory dla terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab będą rozważane następujące opcje terapeutyczne: **sunitynib, pazopanib, kabozantynib, temsyrolimus, bewacyzumab z IFN α , aksytynib, tywozanib oraz wysokie dawki IL-2**.

Tabela 9.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne	NIV + IPI	SUN	PAZ	TEMS	SOR	BEV ± IFNα	IFNα	CAB	TIV	HD IL-2	AXT
Rokowanie pośrednie											
ESMO 2019	✓✓	✓	✓	-	-	✓	-	✓	✓	-	-
EAU 2018	✓✓	✓	✓	-	x	x	x	✓	x	x	-
NCCN 2019	✓✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓✓	-	✓	✓
NICE 2019 ^a	-	✓	✓	x	x	x	-	✓	✓	-	-
PTOK 2013	-	✓✓	✓✓	-	-	x	-	-	-	-	-
Rokowanie niekorzystne											
ESMO 2019	✓✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	-	-
EAU 2018	✓✓	✓	-	x	x	-	x	✓	x	x	-
NCCN 2019	✓✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓✓	-	✓	✓
NICE 2019 ^a	-	✓	✓	x	x	x	-	✓	✓	-	-
PTOK 2013	-	-	-	✓✓	-	-	-	-	-	-	-

AXT – aksytynib; BEV – bewacyzumab; CAB – kabozantynib; HD IL-2 – wysokie dawki interleukiny-2; IFNα – interferon alfa; IPI – ipilimumab; NIV – niwolumab; PAZ – pazopabnib; SOR – sorafenib; SUN – sunitynib; TEMS – temsyrolimus; TIV – tywozanib

✓ opcja zalecana w wytycznych (✓✓ preferowana); ✓ opcja użyteczna dla niektórych pacjentów; x – opcja niezalecana w wytycznych;

a) Uwzględniono także opcje terapeutyczne zalecane i niezalecane niezależnie od rokowania.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Spośród opcji wymienianych przez wytyczne, w Polsce rejestrację w zakresie leczenia RCC posiadają następujące leki: nivolumab, ipilimumab, sunitynib, pazopanib, aksytynib, temsyrolimus, kabozatynib, bewacyzumab, IFN α oraz tywozanib. Obecnie na rynku nie są dostępne preparaty zawierające IL-2.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 01 marca 2019 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w I linii leczenia RCC są: **sunitynib**, **pazopanib** – u pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim i **temsyrolimus** u chorych z rokowaniem niekorzystnym. Pozostałe opcje terapeutyczne nie są refundowane w I linii leczenia RCC, za wyjątkiem IFN α (refundacja w ramach katalogu chemioterapii C.33.a), przy czym zgodnie z wytycznymi, u pacjentów z rokowaniem pośrednim powinien być on stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem, który z kolei nie jest refundowany w I linii leczenia RCC. Stąd terapia skojarzona bewacyzumab + IFN α , podobnie jak i inne nierefundowane terapie nie będą rozważane jako potencjalne komparatory w dalszych częściach analizy.

Status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w Polsce w leczeniu RCC u dorosłych pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu RCC [42–56]

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w raku nerki	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w I linii RCC / rokowanie	Poziom odpłatności
Niwolumab	Opdivo®	<ul style="list-style-type: none"> W skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 10 mg/ml	Rpz	x	100%
		<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych 			nd	nd
Ipilimumab	Yervoy®	<ul style="list-style-type: none"> W skojarzeniu z niwolumabem do leczenia I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem 	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 5 mg/ml	Rpz	x	100%
Sunitynib	Sutent®	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami u dorosłych 	Kapsułki twarde / 12,5 mg, 25 mg, 50 mg	Rpz	✓ / korzystne lub pośrednie	Bezpłatnie (PrL. B.10)
	Sunitinib Teva®		Kapsułki twarde / 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg 50 mg		x	100%
Pazopanib	Votrient®	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego 	Tabletki powlekane / 200 mg, 400 mg	Rpz	✓ / korzystne lub pośrednie	Bezpłatnie (PrL. B.10)
Temsirolimus	Torisel®	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których występują co najmniej 3 z 6 prognostycznych czynników ryzyka 	Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji / 30 mg	Rpz	✓ / niekorzystne	Bezpłatnie (PrL. B.10)
Kabozantynib	Cabometyx®	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka lub u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na VEGF 	Tabletki powlekane / 20 mg, 40 mg, 60 mg	Rpz	x	100%

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w raku nerki	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja w I linii RCC / rokowanie	Poziom odpłatności
Tywozanib	Fotivda®	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów bez wcześniejszej inhbicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. 	Kapsułki twarde / 890 µg, 1340 µg	Rpz	x	100%
Aksytynib	Inlyta®	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokinami 	Tabletki powlekane / 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg	Rpz	x	100%
Bewacyzumab	Avastin®	<ul style="list-style-type: none"> W skojarzeniu z IFNα w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki 	Koncentrat do sporządzanie roztworu do infuzji / 25 mg/ml	Rpz	x	100%
IFNα	Roferon-A®	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zaawansowanego stadium raka nerki 	Roztwór do wstrzykiwań / 3 mln j.m./0,5 ml 6 mln j.m./0,5 ml 9 mln j.m./0,5 ml	Rp	✓	Bezpłatnie (WLR C: wskazania w załączniku C.33.a) ^a

✓ – Refundowany ze środków publicznych; x – Nie refundowany ze środków publicznych; WLR – wykaz leków refundowanych; Rpz – leki wydawane na receptę do zastrzeżonego stosowania; Rp – leki wydawane na receptę
a) Obejmuje kod ICD-10: C64 (nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej).

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W rozdziale przedstawiono rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia RCC. Zaprezentowane dane dotyczą terapii finansowanych ze środków publicznych w populacji chorych na RCC w stadium zaawansowanym o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Do opcji terapeutycznych należą: sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus. Oceny rozpowszechnienia poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu RCC w Polsce dokonano na podstawie danych NFZ odnośnie realizacji programów lekowych, udostępnionych w serwisie IKAR pro¹ [53].

4.2.1. Dane NFZ odnośnie realizacji programów lekowych / świadczeń

W ramach programu lekowego B.10 (Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)) aktualnie finansowaniu ze środków publicznych podlega osiem cząsteczek: sunitynib, pazopanib, temsyrolimus, ewerolimus, sorafenib, aksytynib, kabozantynib i nivolumab. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus mogą otrzymać pacjenci uprzednio nieleczeni farmakologicznie, natomiast pozostałe opcje terapeutyczne dedykowane są wyłącznie pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszych terapii [53]. W związku z zakresem niniejszej analizy, w dalszej części rozdziału w szczególności skupiono się na opcjach finansowanych w leczeniu I linii RCC.

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu B.10, sunitynib lub pazopanib mogą otrzymać pacjenci z zaawansowanym i histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem lub mieszanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającą komponentą jasnokomórkową, z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC. Kryteria kwalifikacji obejmują również wcześniejszą nefrektomię (radykalną lub częściową) oraz stan sprawności pacjenta oceniany w skali Karnofsky'ego 80-100. Sunitynib mogą otrzymać pacjenci uprzednio nieleczeni, natomiast pazopanib pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii IFN α , przy czym wobec szeregu dostępnych opcji terapeutycznych aktualnie IFN α stosowany jest niezwykle rzadko, dlatego można przyjąć, że zdecydowana większość pacjentów leczonych pazopanibem otrzymuje go w ramach I linii terapii. Czas terapii trwa do momentu podjęcia decyzji przez lekarza o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia [53].

Temsyrolimus przeznaczony jest do leczenia pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym w stadium zaawansowanym z rokowaniem niekorzystnym wg skali MSKCC. Do terapii kwalifikowani są pacjenci uprzednio nieleczeni farmakologicznie, ze stanem sprawności 60 lub wyższym wg skali Karnofsky'ego. Leczenie temsyrolimusem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie preparatem.

¹ Interaktywne Kompedium Analiz Refundacyjnych z PROgnozowaniem – serwis umożliwiający dostęp do danych refundacyjnych i sprzedażowych.

Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.10 dla powyższych opcji terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11) [53].

Według danych uzyskanych z serwisu IKAR pro, w 2018 roku w Polsce 2 909 pacjentów zostało objętych programem lekowym B.10. Spośród nich 1 981 osób (68%) leczono preparatami dedykowanymi dla I linii RCC, w tym: 1 105 pacjentów (38%) otrzymywało sunitynib, 702 (24%) chorych stosowało pazopanib oraz 174 (4%) pacjentów temsyrolimus (refundowany jest od 1.11.2016 r.) Do pozostałych opcji terapeutycznych należały: ewerolimus (9%), sorafenib (2%), aksytynib (11%), niwolumab (4%) oraz kabozantynib (6%). Szczegółowe dane dotyczące realizacji programu lekowego B.10 w latach 2016–2018 r. zaprezentowano poniżej (Tabela 12, Wykres 7) [57].

Tabela 11.
Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [53]

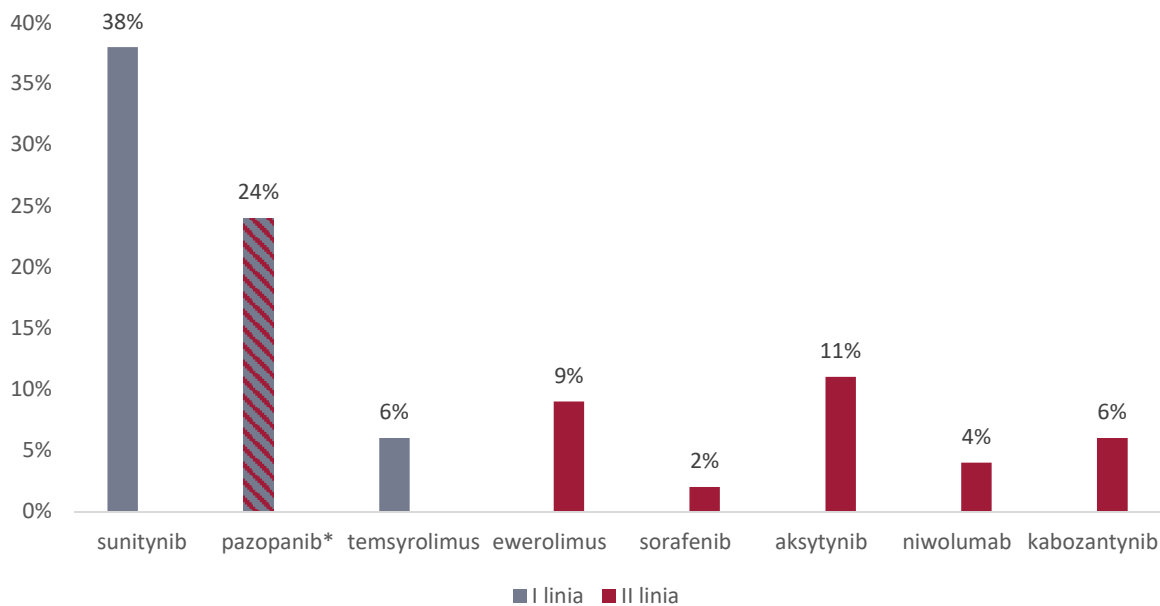
Kryterium	Sunitynib	Pazopanib	Temsyrolimus
Stadium zaawansowania	zaawansowany	Zaawansowany	zaawansowany
Upřednie leczenie	brak	brak lub IFN α jako I linia	brak
Typ histologiczny	jasnokomórkowy lub mieszany o przeważającej komponentie jasnokomórkowej	jasnokomórkowy lub mieszany o przeważającej komponentie jasnokomórkowej	brak zawężenia
Rokowanie wg MSKCC	korzystne lub pośrednie	korzystne lub pośrednie	niekorzystne
Stan sprawności ogólnej wg skali Karnofsky'ego	80–100	80–100	≥ 60
Upřednia nefrektomia	wymagana	wymagana	opcjonalna

Tabela 12.
Liczba pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu lekowego B.10 [57]

Rok	n/N (%) pacjentów leczonych:		
	Sunitynib	Pazopanib	Temsyrolimus ^a
I półrocze 2016	919/1892 (49)	382/1892 (20)	0/1892 (0)
2016	1163/2556 (46)	549/2556 (21)	9/2556 (<1)
I półrocze 2017	890/1972 (45)	446/1972 (23)	65/1972 (3)
2017	1109/2662(42)	620/2662 (24)	115/2662 (4)
I półrocze 2018	882/2075 (43)	532/2075 (26)	91/2075 (4)
2018	1105/2909 (38)	702/2909 (24)	174/2909 (6)

a) Refundacja od 01.11 2016 roku.

Wykres 7.
Udział procentowy poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach PrL B.10. w 2018 r.



*Zgodnie z zapisami programu lekowego, udział procentowy pazopanibu obejmuje zarówno pacjentów leczonych w I linii, jak i pacjentów po uprzednim niepowodzeniu terapii cytokinami.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych terapii złożonej z niwolumabu (Opdivo®) oraz ipilimumabu (Yervoy®) w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS). Do chwili obecnej zasadność finansowania wnioskowanej terapii oceniono w dwóch agencjach: CADTH i PBAC, natomiast w dwóch innych (NICE, SMC) rekomendacje są w trakcie opracowywania i spodziewana data ich wydania przypada na II i III kwartał 2019 r.

Agencja CADTH w listopadzie 2018 r. wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg kryteriów IMDC w dobrym stanie sprawności ogólnej, pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu. Pozytywna rekomendacja została uzasadniona istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź ogólną na leczenie, przy akceptowalnym profilu toksyczności i bez pogorszenia jakości życia, co wykazano w badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym terapię złożoną niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem względem sunitynibu. Zgodnie z opinią agencji terapia złożona z niwolumabu oraz ipilimumabu stanowi kolejną skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w leczeniu raka nerkowokomórkowego [59].

Agencja PBAC w listopadzie 2018 r. pozytywnie zaopiniowała finansowanie ocenianej interwencji w leczeniu I linii ccRCC u pacjentów w stadium IV o niekorzystnym lub pośrednim rokowaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej terapii. Agencja swoje stanowisko uzasadniła potrzebami terapeutycznymi oraz koniecznością wdrażania nowych i skutecznych terapii w I linii RCC, zwłaszcza dedykowanych pacjentom z niekorzystnym rokowaniem, dla których aktualnie brak jest terapii finansowanych ze środków publicznych [60].

Tabela 14.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Niwolumab (Opdivo®)	BR	BR ^a	BR ^b	BR	PR [59]	PR [60]

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji

a) Rekomendacja w trakcie opracowywania; spodziewana data wydania: 17 kwietnia 2019 r.

b) Rekomendacja w trakcie opracowywania; spodziewana data wydania: III kwartał 2019 r.

4.4. Zapisy proponowanego programu lekowego

Tabela 15.
Proponowany program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie raka nerki nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki za wyjątkiem leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego prowadzonego lekami z innych grup niż immunologiczne inhibitory punktu końcowego; 4) stan sprawności ≥ 70 wg skali Karnofsky'ego; 5) obecność zmian możliwych do oceny wg kryteriów RECIST 6) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC - potwierdzona obecność przynajmniej 1 z 6 wymienionych czynników ryzyka; <ul style="list-style-type: none"> – krótszy niż 12 miesięcy czas od ustalenia rozpoznania do chwili włączenia leczenia – stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego < 80 – stężenie hemoglobiny $< \text{DGN}$ – stężenie skorygowane wapnia w surowicy $> 10 \text{ mg/dL}$ ($2,5 \text{ mmol/l}$) – liczba płytek $> \text{GGN}$ – liczba granulocytów obojętnochłonnych $> \text{GGN}$ 7) brak objawów klinicznych wskazujących na przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego stan bezobjawowy po przebyciu leczenia chirurgicznym lub radioterapii przerzutów do mózgu 8) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 	<p>1. Dawkowanie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dawkowanie nivolumabu i ipilimumabu w fazie leczenia skojarzonego, nivolumabu w fazie monoterapii oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia i jego wznowienie) powinno być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 2) przerwę w zastosowaniu nivolumabu lub nivolumabu z ipilimumabem należy zastosować m.in. kiedy nastąpi toksyczność pochodzenia immunologicznego, zgodnie z zasadami opisanymi w CHPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych; 3) przerwa w leczeniu nie powinna przekraczać 3 miesięcy. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym; 2) ocena sprawności w skali Karnofsky'ego; 3) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) poziom glukozy c) oznaczenie stężenia hemoglobiny; d) oznaczenia stężenia kreatyniny; e) oznaczenie stężenia bilirubiny; f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; g) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; h) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH); i) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; j) test ciążowy u kobiet k) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 4) elektrokardiogram (EKG) 5) badania obrazowe: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej b) badanie KT o innej lokalizacji lub inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

- 10) niestosowanie systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (steroidy wziewne są dozwolone);
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- 12) negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;
- 13) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;
- 14) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem lub niwolumabem z ipilimumabem;
- 15) nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu i ipilimumabu, jak np. przewlekła biegunka lub ostre zapalenie uchyłków;
- 16) brak przebytych poważnych zabiegów operacyjnych w okresie do 28 dni przed włączeniem leczenia
- 17) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
 - a) wyniki badań czynności wątroby
 - całkowite stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta)
 - aktywność AspAT/AlAT $\leq 3 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby)
 - b) stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 30 mL/min
 - c) parametry morfologii krwi w opinii lekarza umożliwiające bezpieczną terapię;
- 18) nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;
- 19) nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazania do terapii niwolumabem i ipilimumabem;
- 20) wiek powyżej 18 roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane

- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 7) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i fT4
- 8) elektrokardiogram (EKG)
- 9) ocena działań niepożądanych.

Badania wykonuje się:

- 1) co 3 tygodnie – w fazie leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem
- 2) co 4 tygodnie – w fazie monoterapii niwolumabem.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia:

- 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;
- 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się co 6-12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta.

4. Monitorowanie programu:

- a) Gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- b) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- c) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

przez pacjenta.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) progresja choroby według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST, w razie potrzeby potwierdzona w kolejnej ocenie wykonanej nie później niż 4 tygodnie od poprzedniej oceny;
- 2) wystąpienie nadwrażliwości na którykolwiek z leków lub na substancję pomocniczą;
- 3) ciąża lub karmienie piersią;
- 4) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
- 5) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu;
- 6) klinicznie istotne pogorszenie stanu sprawności pacjenta.

5. Wstępna analiza kliniczna

5.1. Cel i schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz potencjalnych komparatorów finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia RCC (sunitynib, pazopanib, temsyrolimus). Ponadto w ramach niniejszego rozdziału przeprowadzono ocenę możliwości i zasadności wykonania porównania pośredniego pomiędzy ocenianą interwencją a potencjalnymi komparatorami, w przypadku gdy niemożliwe byłoby porównanie bezpośrednie.

W sposób niesystematyczny przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (bazy MEDLINE, The Cochrane Library), a także referencje odnalezionych badań oraz inne źródła (w tym sieć Internet). W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację opracowań wtórnych, a następnie na odnalezienie badań pierwotnych, będących randomizowanymi próbami klinicznymi, w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia (Tabela 16). W przypadku braku prac porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z ocenianymi komparatorami, poszukiwano prac umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Do wstępnej analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji docelowej lub w populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Tabela 16.
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej
Populacja	Dorośli pacjenci z RCC z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Oceniane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • NIV + IPI • SUN • PAZ • TEMS
Punkty końcowe	Bez ograniczeń
Metodyka	RCT w układzie równoległym, opracowania wtórne
Inne	Język polski, angielski

5.2. Wyniki wyszukiwania oraz wyniki wstępnej analizy klinicznej badań

W wyniku przeszukania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne (Wallis 2018, Lalani 2018, Laliman 2018) [4, 61, 62], na podstawie których zidentyfikowano 5 kluczowych badań dla ww. opcji

terapeutycznych (CheckMate 214, COMPARZ, Motzer 2007, GLOBAL ARCC, TemPa). Szczegółowe zestawienie kluczowych badań dla wnioskowanej interwencji i komparatorów przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Niwolumab + ipilimumab

W wyniku przeszukania odnaleziono jedno, wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne fazy III, w układzie grup równoległych (CheckMate 214), w którym bezpośrednio oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem jednego z potencjalnych komparatorów, tj. sunitynibu. Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z dotychczas nieleczonym, zaawansowanym ccRCC, niezależnie od rokowania, przy czym pacjenci o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym stanowili przeważającą część populacji badania. Ponadto, w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na rokowanie, a także zaprezentowano wyniki dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych w populacji docelowej.

Sunitynib

Łącznie odnaleziono 3 badania dedykowane ocenie sunitynibu – jedno względem niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (CheckMate 214), jedno względem pazopanibu (COMPARZ) oraz jedno względem IFN α (Motzer 2007). W badaniach uczestniczyli wyłącznie pacjenci z RCC o jasnokomórkowym typie histologicznym. W zależności od rodzaju porównania, większość stanowili pacjenci o rokowaniu pośrednim/niekorzystnym (CheckMate 214) lub o rokowaniu korzystnym/pośrednim (COMPARZ, Motzer 2007). Metodyka wszystkich badań była zbliżona – były to wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne fazy III w układzie równoległym.

Pazopanib

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane badania dla pazopanibu (COMPARZ, TemPa). W badaniu COMPARZ pazopanib porównywano z sunitynibem w populacji o rokowaniu korzystnym i pośrednim. W drugiej pracy (TemPa), aktualnie dostępnej wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, pazopanib oceniano względem temsyrolimusu u pacjentów o rokowaniu pośrednim/niekorzystnym. Badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów o jasnokomórkowym typie histologicznym nowotworu. Obydwa badania zaprojektowano jako randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne w układzie równoległym, przy czym badanie COMPARZ było wieloośrodkowe, natomiast badanie TemPa – jednoośrodkowe. Ponadto badanie TemPa zostało przeprowadzone na niewielkiej pod względem liczebności populacji, co wynika z faktu, że zostało przerwane.

Temsyrolimus

W wyniku przeszukania odnaleziono dwa badania dedykowane ocenie temsyrolimusu w populacji pacjentów z ccRCC (TemPa) lub z RCC o przeważającej komponente jasnokomórkowej (GLOBAL ARCC) o rokowaniu pośrednim/niekorzystnym. Obydwa badania zaprojektowano jako

randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne w układzie równoległym, przy czym badanie GLOBAL ARCC było wieloośrodkowe, natomiast TemPa jednoośrodkowe. Jak dotąd, badanie TemPa zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na możliwość bezpośredniego porównania ocenianej interwencji wyłącznie z sunitynibem w populacji docelowej na podstawie badania CheckMate 214. Zidentyfikowane i opisane powyżej dowody naukowe dla analizowanych opcji terapeutycznych wskazują wprawdzie na techniczną możliwość utworzenia sieci przejść pomiędzy ocenianą interwencją a pazopanibem oraz temsyrolimusem (Rysunek 6), jednakże przeprowadzona ocena homogeniczności zidentyfikowanych prac wskazuje na istotną niejednorodność dostępnych dowodów naukowych, zwłaszcza w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów. Najważniejsze różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów dotyczą sposobu oceny rokowania (stosowano skalę IMDC i/lub MSKCC) oraz odsetka pacjentów przypisanych do poszczególnych grup rokowniczych, np. pacjenci z rokowaniem pośrednim w badaniu CheckMate 2014 stanowili ok 79% podczas gdy w badaniu GLOBAL ARCC uczestniczyło ich niespełna 30%. Niejednorodność obserwowano także w zakresie rozkładu odsetka pacjentów w poszczególnych stanach sprawności, odsetka pacjentów po nefrektomii czy odsetka pacjentów, u których występowała choroba uogólniona. Jedną z prac (TemPa) istotnie różniła się od pozostałych prac w zakresie liczebności uwzględnionej populacji (69 pacjentów). We wspomnianym badaniu nie podano także informacji nt. długości okresu leczenia, a także informacji o stanie sprawności pacjentów.

Mając na uwadze powyższe informacje, należy uznać, że przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem z wykorzystaniem metody MTC (*mixed treatment comparison*) pomiędzy ocenianą interwencją a temsyrolimusem i pazopanibem, pomimo technicznej możliwości obarczone jest zbyt dużą niepewnością, ze względu na istotną heterogeniczność uwzględnionych badań w zakresie czynników (poziom ryzyka), które w sposób istotny wpływają na obserwowane efekty, w tym zwłaszcza na przeżycie całkowite.

Rysunek 6.
Hipotetyczna siatka przejść dla porównania pośredniego metodą MTC

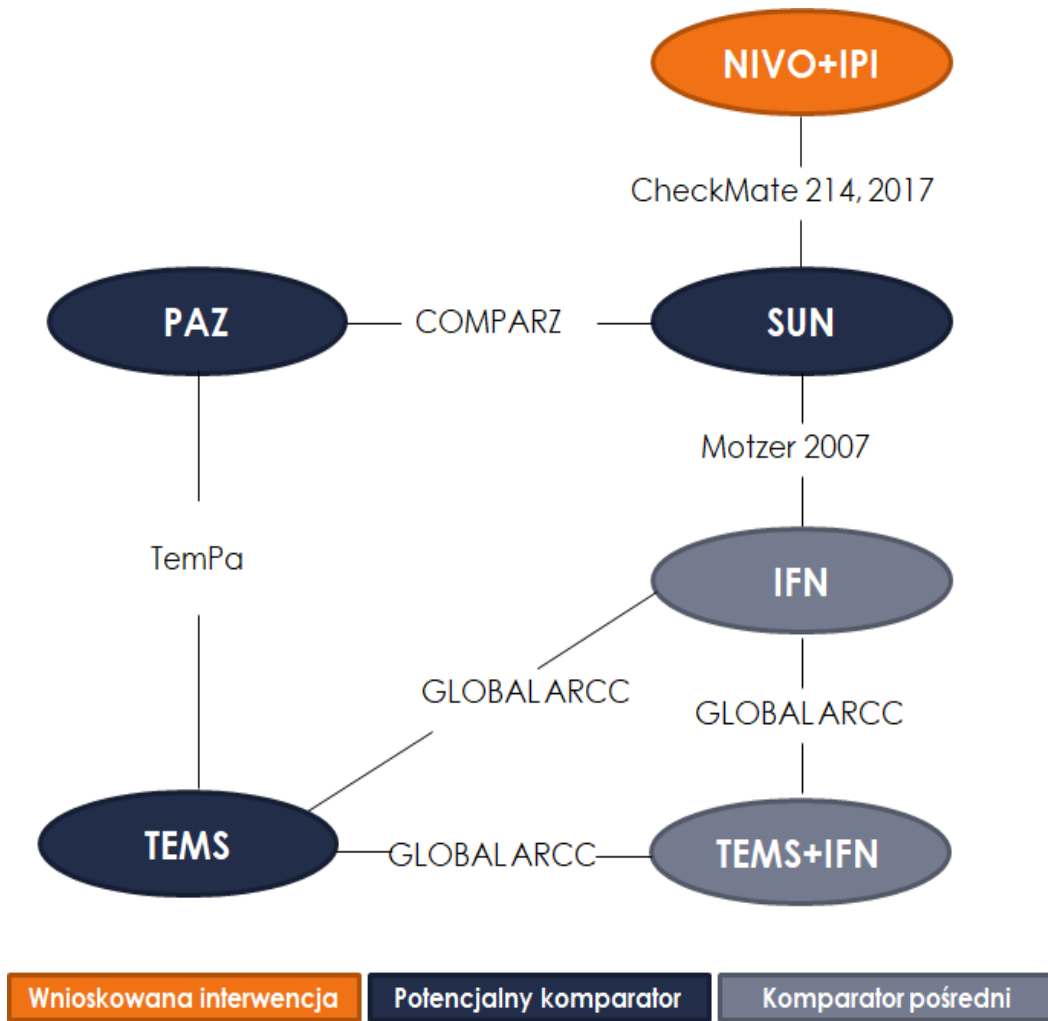


Tabela 17.
Metodyka badań odnalezionych dla ocenianej interwencji i potencjalnych komparatorów [4, 6, 61–70]

Badanie	Porównanie	Metodyka					Oceniane PK	
		RCT / nRCT	Układ	Zaślepienie	Ośrodki	Faza	w populacji ogólnej badania	w populacji docelowej ^a
CheckMate214	NIV+IPI vs SUN	RCT	UR	OL	W	III	OS, PFS, ORR, QoL, Bp	OS, PFS, ORR, QoL, Bp
COMPARZ	PAZ vs SUN	RCT	UR	OL	W	III	OS, PFS, ORR, QoL, Bp	OS, PFS, ORR
Motzer 2007	SUN vs IFN α	RCT	UR	OL	W	III	OS, PFS, ORR, Bp	OS, PFS
GLOBAL ARCC	TEMS vs IFN α	RCT	UR	OL	W	III	OS, PFS, ORR, QoL, Bp	OS, PFS, ORR
TemPa	TEMS vs PAZ	RCT	UR	OL	J	II	OS, PFS, ORR, Bp	OS, PFS, ORR, Bp

Bp – bezpieczeństwo; J – badanie jednoośrodkowe; OL – badanie niezaślepienie (*open-label*); QoL – jakość życia (*quality of life*) RCT – badanie randomizowane (*randomized controlled trial*); UR – badanie w układzie równoległym; W – badanie wieloośrodkowe

a) Rozumiane jako pacjenci z rokowaniem pośrednim/niekorzystnym z jasnokomórkowym typem histologicznym raka nerkowokomórkowego.

Tabela 18.
Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji i potencjalnych komparatorów [4, 6, 61–70]

Badanie	Porównanie	N	OL (mediana) [mies.]	Wiek (mediana) [lata]	Mężczyźni [%]	ccRCC [%]	IMDC [%]			MSKCC [%]			Stan sprawności ogólnej		Stadium IV [%]	Uprzednia nefrektomia [%]	
							K	P	N	K	P	N	ECOG	Karnofsky			
CheckMate 214 (p. docelowa)	NIV+IPI vs SUN	425 vs 422	7,9 vs 7,8	62 vs 61	74 vs 71	100	0	79	21	bd	bd	bd	bd	>70	100	bd	80 vs 76
														≤70	0		
CheckMate 214 (p. ogólna)	NIV+IPI vs SUN	550 vs 546	7,9 vs 7,8	62 vs 62	75 vs 72	100	23	61	16	bd	bd	bd	bd	>70	100	bd	82 vs 80
														≤70	0		
COMPARZ	PAZ vs SUN	557 vs 553	8 vs 7,6	61 vs 62	71 vs 75	100	25	55	18	27	58	11	bd	≥90	75 vs 76	79 vs 80	82 vs 84
														<90	25 vs 24		
Motzer 2007	SUN vs IFN α	375 vs 375	11 vs 4	62 vs 59	71 vs 72	100	bd	bd	bd	36	58	7	0	62 vs 61	bd	85 vs 81	91 vs 89
													1	38 vs 39			
GLOBAL ARCC	TEMS vs IFN α	209 vs 207	3,9 vs 1,8	58 vs 60	66 vs 71	81 vs 82	bd	bd	bd	0	27	73	bd	>70	20 vs 16	100	66 vs 67
														≤70	80 vs 83		
TemPa	TEMS vs PAZ	34 vs 35	bd	61	75	100	0	36	64	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	43

K – rokowanie korzystne; N – rokowanie niekorzystne; OL – okres leczenia; P – rokowanie pośrednie

5.3. Podsumowanie

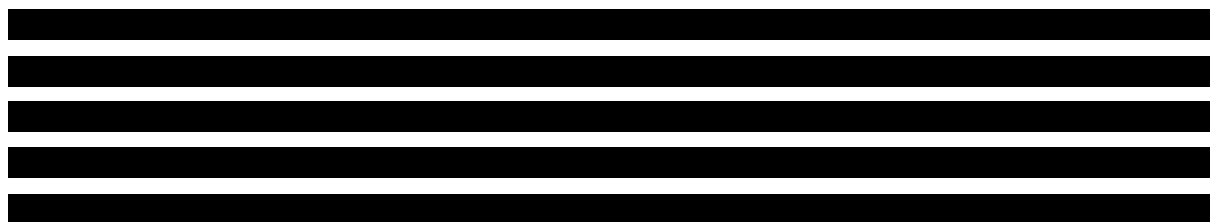
1. Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 5 badań dla ocenianej interwencji oraz potencjalnych komparatorów:
 - a. 1 badanie dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (1 badanie: NIV+IPI vs SUN),
 - b. 3 badania dla sunitynibu (1 badanie: NIV+IPI vs SUN, 1 badanie: SUN vs PAZ, 1 badanie: SUN vs IFN α),
 - c. 2 badania dla pazopanibu (1 badanie: PAZ vs SUN, 1 badanie: PAZ vs TEMS),
 - d. 2 badania dla temsyrolimusu (1 badanie: TEMS vs IFN α , 1 badanie: TEMS vs PAZ).
2. Zidentyfikowane badania charakteryzowały się zbliżoną metodyką – były to wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepiene próby kliniczne, fazy III przeprowadzone w układzie grup równoległych na stosunkowo dużych populacjach pacjentów. Wyjątek pod tym względem stanowi badanie TemPa, które było jednoośrodkowym badaniem randomizowanym, niezaślepionym w układzie grup równoległych fazy II, które przeprowadzono na niewielkiej pod względem próbie.
3. Zidentyfikowane badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, przy czym w większości z nich dostępne były wyniki dla najważniejszych punktów końcowych w poszczególnych subpopulacjach odpowiadających charakterystyce populacji docelowej.
4. Szczegółowa analiza homogeniczności wskazała na istotną niejednorodność pomiędzy pracami zwłaszcza w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych prac, w tym w szczególności poziomu ryzyka.
5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, iż bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji w populacji docelowej (rokowanie pośrednie i niekorzystne) możliwe jest wyłącznie względem sunitynibu.
6. Dostępne dowody naukowe umożliwiają wprowadzenie utworzenia sieci przejść pomiędzy ocenianą interwencją a pozostałymi lekami stosowanymi obecnie w populacji docelowej w Polsce, przy czym z uwagi na zidentyfikowaną heterogeniczność pomiędzy badaniami przeprowadzanie porównania pośredniego metodą MTC (*mixed treatment comparison*), należy uznać za niezasadne.

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [71, 72].

Rak nerkowokomórkowy ze względu na nieliczne objawy kliniczne rozpoznawany jest w większości przypadków stosunkowo późno, a u znacznego odsetka chorych w stadium, w którym doszło już do przerzutów. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz wytycznymi podstawową formą leczenia RCC jest leczenie chirurgiczne (nefrektomia radykalna lub częściowa), które w przypadku choroby zaawansowanej uzupełniane jest leczeniem systemowym, przy czym wyjątek pod tym względem stanowią pacjenci o rokowaniu niekorzystnym, dla których jedyną opcją jest terapia systemowa. Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej w zakresie leczenia systemowego uzależniony jest od oceny prognostycznej, dokonywanej przy zastosowaniu skali MSKCC lub skali IMDC, na podstawie których można wyodrębnić 3 grupy chorych o rokowaniu: korzystnym, pośrednim i niekorzystnym.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z RCC o rokowaniu pośrednim (część chorych stanowiących populację docelową) preferowaną opcją terapeutyczną jest skojarzone leczenie niwolumabem i ipilimumabem, dla której jako alternatywne opcje możliwe do zastosowania wymienia się sunitynib i pazopanib. Aktualnie w Polsce w I linii RCC u pacjentów z rokowaniem pośrednim w ramach programu lekowego dostępny jest zarówno sunitynib jak i pazopanib, a dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność obu leków, co potwierdzają także zalecenia wytycznych. Dane refundacyjne wskazują, że w ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z RCC ponad 2-krotnie częściej stosowany jest sunitynib. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istnienie dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z sunitynibem, natomiast brak jest takich danych dla porównania ocenianej interwencji z pazopanibem. **Mając na uwadze powyższe argumenty komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA w populacji o pośrednim rokowaniu będzie sunitynib (komparator główny).**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Mając na uwadze powyższe argumenty komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA w populacji o niekorzystnym rokowaniu będzie sunitynib (komparator główny), natomiast temsyrolimus, jako opcja finansowana ze środków publicznych, zostanie uwzględniony jako komparator dodatkowy.

Tabela 19.
Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA

Obszar	Sunitynib	Pazopanib	Temsirolimus
Wskazanie rejestracyjne w populacji docelowej	✓ ^a	✓ ^a	✓ ^b
Wytoczne praktyki klinicznej	✓	✓	? ^c
Finansowany ze środków publicznych	✓ ^d	✓ ^d	✓ ^e
Stosowany w populacji docelowej	✓	✓	✓
Możliwość porównania bezpośredniego	✓	x	x
Dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej	✓	✓	✓
KOMPARATOR W ANALIZACH HTA	TAK (główny)	NIE	TAK (dodatkowy)

✓ – argumentacja za w uwzględnieniu jako komparator; x – argumentacja przeciw w uwzględnieniu jako komparator; ? – opcja możliwa do zastosowania w wybranych grupach pacjentów.

a) W populacji ogólnej,

b) Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których występują co najmniej 3 z 6 prognostycznych czynników ryzyka.

c) Wytoczne EAU 2018 i NICE 2018 nie zalecają stosowania temsirolimusu,

d) Lek finansowany ze środków publicznych przy pośrednim lub korzystnym rokowaniu wg MSKCC,

e) Lek finansowany ze środków publicznych przy niekorzystnym rokowaniu wg MSKCC.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

Poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji oraz charakterystykę komparatorów (substancji czynnych wchodzących w skład schematów terapeutycznych) wybranych na potrzeby analiz HTA.

NIV + IPI

- niwolumab, ipilimumab

SUN

- sunitynib

TEMS

- temsylolimus

7.1. Niwolumab (Opdivo®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC17 [42].

Mechanizm działania: niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1), blokując tym samym oddziaływanie receptora z jego ligandami (PD-L1, PD-L2). Receptor PD-1 uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T i jest ich ujemnym regulatorem aktywności. Przyłączenie się do receptora PD-1 jego ligandów, ulegających ekspresji na powierzchni komórek nowotworów lub występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin, co tym samym hamuje odpowiedź nowotworową. Zastosowanie niwolumabu nasila odpowiedź limfocytów T, w tym ich odpowiedź przeciwnowotworową [42].

Wskazania do stosowania: niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Ponadto niwolumab w monoterapii wskazany jest do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Pozostałe wskazania dla stosowania niwolumabu obejmują leczenie czerniaka (w tym leczenie uzupełniające), niedrobnokomórkowego raka płuca, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (szczegóły dostępne w ChPL) [42].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [42].

Dawkowanie: zalecana dawka niwolumabu w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego wynosi 3 mg/kg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg m.c., podawanymi dożylnie co 3 tyg. dla pierwszych 4 dawek. W drugiej fazie leczenia stosuje się dożylną monoterapię niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tyg. (Tabela 20). Pierwszą dawkę niwolumabu w monoterapii należy podać 3 tyg. po ostatniej skojarzonej dawce, w przypadku podawania dawki 240 mg co 2 tyg. lub 6 tyg. po ostatniej skojarzonej dawce, w przypadku podawania dawki 480 mg co 4 tyg.

Leczenie w skojarzeniu i monoterapii należy kontynuować tak długo, jak obserwuje się korzyści kliniczne ze stosowania terapii lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku, w przypadkach określonych w ChPL należy wstrzymać lub zaprzestać podawania terapii, w czasie leczenia skojarzonego należy również wstrzymać/zaprzestać podawania ipilimumabu [42].

Tabela 20.
Schemat dawkowania i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [42]

Substancja czynna	Leczenie skojarzone (co 3 tyg. dla pierwszych 4 dawek)	Monoterapia
Niwolumab	3 mg/kg m.c. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tyg. w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tyg. w ciągu 60 minut
Ipilimumab	1 mg/kg m.c. w ciągu 30 minut	-

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często ($\geq 1/100$ do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [42].

Tabela 21.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia niwolumabem 3 mg/kg m.c. w skojarzeniu z ipilimumabem 1 mg/kg w raku nerkowokomórkowym [42]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, nudności, wysypka ^a , świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe ^b , ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia ^c , hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia ^c , małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek, eozynofilia, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niewydolność nadnerczy ^c , zapalenie przysadki ^c , zapalenie tarczycy, cukrzyca ^c , odwodnienie, zapalenie wątroby ^c , ból głowy, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, częstoskurcz, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, sucha skóra, rumień, pokrzywka, zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^c , obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

a) Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

b) Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

c) Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Opdivo® został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG w dniu 19 czerwca 2015 r. [42]. Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem została zarejestrowana w Europie na podstawie pozytywnej decyzji komisji EMA, wydanej 11 stycznia 2019 r. [73]. Produkt leczniczy Opdivo® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [54].

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Opdivo® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu I linii leczenia w raku nerkowokomórkowego w skojarzeniu w terapii skojarzonej z ipilimumabem. Monoterapia niwolumabem jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10 w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po uprzednim niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) jako jedyne leczenie lub jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną. Ponadto produkt leczniczy refundowany jest również w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka (B.59), niedrobnokomórkowego raka płuca (B.6) oraz chłoniaka Hodgkina (B.100). Lek w tych wskazaniach wydawany jest bezpłatnie [53].

7.2. Ipilimumab (Yervoy®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC11 [43].

Mechanizm działania: ipilimumab poprzez wiązanie z antygenem-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, zwiększając tym samym liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego

przeciwko komórkom nowotworowym. Ponadto ipilimumab zmniejsza również selektywnie liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie. Prowadzi to do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, powodując śmierć komórek nowotworowych [43].

Wskazania do stosowania: ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Ponadto ipilimumab jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (szczegóły w ChPL) [43].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [43].

Dawkowanie: Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu I linii raka nerkowokomórkowego stosuje się dożylnie w dawce 1 mg/kg co 3 tyg. w przypadku pierwszych czterech dawek terapii skojarzonej [43]. W drugiej fazie leczenia, stosuje się wyłącznie monoterapię niwolumabem – szczegóły opisano w Rozdz. 7.1.

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [43].

Tabela 22.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia ipilimumabem 1 mg/kg m.c. w skojarzeniu z niwolumabem 3 mg/kg w raku nerkowokomórkowym [43]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, nudności, wysypka ^a , świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe ^b , ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia ^c , hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia ^c , małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek, eozynofilia, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niewydolność nadnerczy ^c , zapalenie przysadki ^c , zapalenie tarczycy, cukrzyca ^c , odwodnienie, zapalenie wątroby ^c , ból głowy, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, częstoskurcz, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, sucha skóra, rumień, pokrzywka, zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^c , obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

a) Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

b) Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

c) Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Yervoy® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 13 lipca 2011 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 kwietnia 2016 r. Terapia skojarzona ipilimumabem i niwolumabem została zarejestrowana w Europie na podstawie pozytywnej komisji EMA, wydanej

11 stycznia 2019 r. [74]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [43].

Status refundacyjny w Polsce: produkt leczniczy Yervoy® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu I linii leczenia w raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu w terapii skojarzonej z nivolumabem. Jest on natomiast finansowany w ramach programu lekowego B59. W leczeniu czerniaka. Lek wydawany jest bezpłatnie [53].

7.3. Sunitynib (Sutent®, Sunitynib Teva®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE04 [45, 46].

Mechanizm działania: sunitynib odpowiedzialny jest za hamowanie licznych receptorów kinazy tyrozynowej biorących udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i rozsiewie choroby z przerzutami. Sunitynib jest inhibitorem receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). [45, 46].

Wskazania do stosowania: sunitynib jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami u dorosłych. Ponadto lek posiada wskazanie w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego oraz nowotworów neuroendokrynnych trzustki (szczegóły opisano w ChPL) [45, 46].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [45, 46].

Dawkowanie: zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni. Maksymalna dawka sunitynibu wynosi 75 mg. Minimalna dawka sunitynibu wynosi 25 mg. Istnieje możliwość modyfikacji dawkowania, uzależnione jest to od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Leczenie sunitinibem może zostać rozpoczęte wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych [45, 46].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (\geq 1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23) [45, 46].

Tabela 23.

Częstość działań niepożądanych podczas leczenia sunitynibem (Sutent®, Sunitynib Teva®) [45, 46].

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, duszność, krwotok z nosa, kaszel, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, zaparcia, przebarwienia skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, zmiany kolorów włosów, suchość skóry, ból w kończynach, bóle stawowe i pleców, zapalenie błon śluzowych, uczucie zmęczenia, obrzęk, gorączka
Często (≥1/100 do <1/10)	Zakażenia wirusowe, zakażenia układu oddechowego, ropień, zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, posocznica, limfopenia, odwodnienie, hipoglikemia, depresja, neuropatia obwodowa, parestezje, niedoczulica, przeczulica, obrzęk tkanek oczodołu, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie, niedokrwienie mięśnia sercowego, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca, nagłe zaczerwienienie twarzy, zator tętnicy płucnej, wysięk opłucnowy, krwioplucie, duszność wysiłkowa ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, suchość błon śluzowych nosa, choroba refluksowa przełyku, dysfagia, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenia przełyku, wzdęcia brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, krwotok z odbytu, krwawienie z dziąseł, owrzodzenie jamy ustnej, ból odbytu, zapalenie warg, guzy krwawnicze, ból języka, ból i suchość w jamie ustnej, wzdęcia, dyskomfort w jamie ustnej, odbicie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, złuszczenie skóry, reakcje skórne, egzema, pęcherze, rumień, łysienie, trądzik, świąd, hiperpigmentacja skóry, zmiany skóry, rogowacenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśni, bóle mięśniowe, osłabienie mięśni, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, zmiana barwy moczu, ból w klatce piersiowej, ból, zespół rzekomogrypowy, dreszcze, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone ciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Sutent® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pfizer Europe MA EEIG 19 lipca 2006 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 9 listopada 2016 r. Produkt leczniczy Sunitinib Teva® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Teva B.V. 14 marca 2018 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [45, 46, 75].

Status refundacyjny w Polsce: produkt leczniczy Sutent® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w I linii leczenia pacjentów z RCC o rokowaniu korzystnym i pośrednim w ramach PrL B.10. Ponadto produkt leczniczy Sutent® jest refundowany w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (PrL B.3), mięsaków tkanek miękkich (PrL B.8) oraz wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (PrL B.53). Lek wydawany jest w tych wskazaniach bezpłatnie. Lek Sunitinib Teva® nie jest obecnie refundowany [53].

7.4. Temsyrolimus (Torisel®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01X E09 [49].

Mechanizm działania: selektywny inhibitor kinazy mTOR, kluczowej kinazy serynowo-treoninowej, którego mechanizm działania polega na tworzeniu kompleksu z wewnątrzkomórkowym białkiem FKBP-12 i hamowaniu działania kinazy mTOR. Dzięki temu zaburzona zostaje sygnalizacja mTOR1 a co za tym idzie zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych. Dodatkowo temsyrolimus reguluje translację czynników transkrypcyjnych, indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa, regulujących

zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodków hipoksyjnych i produkcji czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGFR) odpowiedzialnego za angiogenezę oraz hamuje rozwój naczyń krwionośnych przez zdolność do obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodku [49].

Wskazania do stosowania: temsyrolimus jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka. Ponadto Torisel jest wskazany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (szczegóły opisano w ChPL) [49].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję główną i jej metabolity (w tym syrolimus), polisorbitat 80 lub którąkolwiek substancje pomocniczą [49].

Dawkowanie: zalecana dawka temsyrolimusu wynosi 25 mg we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Około 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki temsyrolimusu pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhidraminę w dawce 25 mg do 50 mg (lub podobny produkt przeciwhistaminowy). Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne dla pacjenta i dopóki nie wystąpi groźna toksyczność. Leczenie produktem Torisel® może zostać rozpoczęte wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych [49].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24) [49].

Tabela 24.
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia temsyrolimusem (Torisel®) [49].

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym zakażenie, zakażenie wirusowe, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka ust, grypa, zakażenie <i>Herpes simplex</i> , półpasiec oczny, zakażenie wirusem <i>Herpes</i> , zakażenia bakteryjne, zapalenie oskrzeli, ropień, zakażenie ran, zakażenia ran pooperacyjnych), zapalenie płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc), neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, zmniejszony apetyt, hipokaliemia, bezsenność, zaburzenia smaku, ból głowy, duszność, krwawienia z nosa, kaszel, nudności, biegunka zapalenia jamy ustnej, wymioty, zaparcie, ból brzucha, wysypka (w tym wysypka, wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka krostkowa, wysypka grudkowa), świąd, suchość skóry, ból stawów, ból pleców, zmęczenie, obrzęk (w tym obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk moczny, obrzęk narządów płciowych) astenia, zapalenie śluzówki, gorączka, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Często (≥1/100 do <1/10)	Posocznica (w tym wstrząs septyczny), kandydoza (w tym jamy ustnej i odbytu) oraz zakażenia grzybicze i/lub grzybicze zakażenia skóry, zakażenie dróg moczowych (w tym torbiele), zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła lub zatok, nieżyt nosa, zapalenie mieszków włosowych, leukopenia, limfopenia, reakcje nadwrażliwości i (lub) nadwrażliwość na lek, cukrzyca, odwodnienie, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperlipidemia, depresja, niepokój, zawroty głowy, parestezja, senność, brak smaku, zapalenie spojówki (w tym zaburzenia łzawienia), żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył), zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie tętnicze, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, krwotok z układu pokarmowego, zapalenie żołądka, dysfagia, wzdęcia brzucha, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból w jamie ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie skóry, złuszcząca się wysypka, trądzik, zaburzenia paznokci, siniaki, wybroczyny, bóle mięśni, niewydolność nerek, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej i alaninowej

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Torisel® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pfizer Limited 19 listopada 2007 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 lipca 2017 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [49].

Status refundacyjny w Polsce: produkt leczniczy Torisel® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w I linii leczenia u pacjentów z RCC o niekorzystnym rokowaniu i obecności co najmniej 3 z 6 czynników ryzyka w ramach PrL B.10. Lek wydawany jest bezpłatnie [53].

8. Definiowanie problemu decyzyjnego

8.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

8.2. Interwencja

Niwolumab (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL, tj.:

- w pierwszej fazie leczenia:
 - niwolumab – w dawce 3 mg/kg podawany dożylnie przez 60 min. co 3 tygodnie (w przypadku pierwszych 4 dawek)
 - ipilimumab – w dawce 1 mg/kg podawany dożylnie przez 30 min. co 3 tygodnie (4 dawki)
- następnie:
 - niwolumab w 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tyg.

8.3. Komparatory

Komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj.:

- Sunitynib – w dawce 50 mg podawany doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tyg. w 6-tygodniowym cyklu – **komparator główny**;
- Temsyrolimus – w dawce 25 mg podawany dożylnie przez 30-60 min. raz w tygodniu – **komparator dodatkowy**.

8.4. Punkty końcowe

- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),
- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR),
- jakości życia (ocenianej na podstawie kwestionariuszy FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L),
- bezpieczeństwa (AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa);

9. Zakres analiz

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [71].

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo, którzy spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jedynie z sunitynibem w oparciu o jedno badanie RCT. W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniane będą, m.in. OS, PFS, ogólna odpowiedź na leczenie a także jakość życia. W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona także ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie zakwalifikowanego badania, ze szczególnym uwzględnieniem najbardziej charakterystycznych dla ocenianych technologii zdarzeń niepożądanych.

Natomiast bezpośrednie wnioskowanie o efektywności klinicznej niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem względem dodatkowego komparatora – temsyrolimusu nie będzie możliwe na podstawie dostępnych badań RCT. W związku ze znacznym stopniem heterogeniczności pomiędzy dostępnymi badaniami nie będzie również możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego metodą MTC, dlatego porównanie względem terapii temsyrolimusem zostanie wykonane metodą jakościową (zestawienie wyników badań dla ocenianych leków).

W ramach analizy klinicznej zostanie ponadto przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA, FDA i WHO.

9.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności niwolumabu i ipilimumabu w populacji docelowej wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

Zastosowany zostanie *partitioned survival model*, modelujący przebieg choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 1 tydzień. Modelowanie zostanie przeprowadzone

z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy czym ze względu na proponowany sposób finansowania niwolumabu i ipilimumabu (w programie lekowym) oraz komparatorów koszty z obu perspektyw będą jednakowe.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności niwolumabu oraz jego komparatora, rozumiane jako przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, zaczerpnięte z analizy klinicznej. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia i NFZ. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszt opieki terminalnej. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia (*budget impact analysis*, BIA) będzie określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niwolumabu w terapii skojarzonej z ipilimumabem w I linii leczenia jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza zostanie opracowana z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie opracowana w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że schemat niwolumab + ipilimumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2020 roku.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia określona będzie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów leczonych obecnie dostępnymi schematami, tj. sunitynibem, pazopanibem i temsyrolimusem oraz danych z analizy ekonomicznej dotyczącej średniego czasu terapii poszczególnymi interwencjami.

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii niwolumab + ipilimumab w populacji docelowej. Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy		Szczegóły
Populacja		<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni systemowo, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego
Interwencja		<ul style="list-style-type: none"> Niwolumab (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL
Komparatory		<ul style="list-style-type: none"> Sunitynib w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL jako komparator główny Temsyrolimus w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL jako komparator dodatkowy
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji (PFS), Odpowiedź na leczenie (ORR) Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L)
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa

Obszar analizy	Szczegóły
Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • Lata życia (LY), • Lata życia skorygowane jakością (QALY), • Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), • Inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY), • Współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), • Cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto
	Analiza kliniczna Zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi
Horyzont czasowy	Analiza ekonomiczna Dożywotni
	Analiza wpływu na budżet 2 lata

10. Bibliografia

1. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg O. (2012) Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol. Suppl.* 11(2):52–59.
2. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br. J. Cancer* 115(5):505–516.
3. Stelmach A, Potemski P. Wytyczne PTOK. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20układu%20moczowo-płciowego.pdf (15.6.2018).
4. Wallis C, Klaassen Z, Bhindi B, Ye X, Chandrasekar T. (2018) First-line systematic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. Urol.* 74(3):309–321.
5. Krajowy Rejestr Nowotworów Nowotwory złośliwe nerki (C64). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerki-c67/> (22.5.2018).
6. Motzer R, Tannir N, McDermott D, Aren Frontera O, Melichar B. (2018) Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 378:1277–1290.
7. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018*. Kraków 2018.
8. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. (2011) The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 60(4):615–621. *Eur. Urol.* 60(4):615–621.
9. Dane epidemiologiczne International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
10. SEER. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer.
11. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf (22.5.2018).
12. KRN. Nowotwory złośliwe nerki (C64). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerki-c67/> (28.2.2019).
13. [REDACTED]
14. Bernardi A, Pittana L. The molecular pathways as a basis for rational therapy of renal tumors. Dostęp: <http://flipper.diff.org/app/items/3351> (28.2.2019).
15. Ljungberg B, Bensalah K, Bex S, Dabestani S, Hofmann F. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Dostęp: http://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_LR.pdf (13.6.2018).
16. Motzer R, Bander N, Nanus D. (1996) Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 335(12):865–875.
17. Szczylik C, Wcisło G. *Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia*. 2010.
18. Kutikov A, Smaldone M, Uzzo R, Haifler M, Bratislavsky G, Leibovich B. (2016) Renal Mass Biopsy: Always, Sometimes, or Never? *Eur. Urol.* 70(3):403–406.
19. (2018) AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. AJCC Dostęp: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf> (26.2.2019).
20. Cohen H, McGovern, F. (2005) Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 253:2477–90.
21. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkologii. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (14.6.2018).
22. Volpe A, Patard J. (2010) Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J. Urology* 28:319–327.
23. Kubackova K, Melichar B, Borticek Z, Pavlik T, Poprach A. (2015) Comparison of two models in patients with metastatic renal cancer treated with sunitinib: a retrospective, registry-based study. *Target. Oncol.* 10(4):557–563.
24. (2018) Raport EMA do produktów leczniczych Opdivo i Yervoy® 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf (25.1.2019).
25. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A. (2019) Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz056/5345645> (1.3.2019).
26. Wytyczne European Association of Urology. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7> (15.6.2018).

27. American Cancer Society. (2018) Immunotherapy for kidney cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/treating/immunotherapy.html> (7.12.2018).
28. American Cancer Society. (2018) Targeted therapies for kidney cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/treating/targeted-therapy.html> (7.12.2018).
29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
30. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (4.3.2019).
31. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (1.3.2019).
32. Delea TE, Khuu A, Heng DYC, Haas T, Soulieres D. (2012) Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell cancer. *Br. J. Cancer* 107:1059–1068.
33. Heng DYC, Xie W, Bjarnason GA, Vaishampayan U, Tan M-H. (2011) Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer* 117(12):2637–2642.
34. Negrier S, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Korytowsky B, Sandin R. (2014) Assessment of progression-free survival as a surrogate end-point for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* 50(10):1766–1771.
35. Mushti SL, Mulkey F, Sridhara R. (2018) Evaluation of overall response rate and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in immunotherapy trials. *Clin. Cancer Res.* 24(10):2268–2275.
36. Chiou VL, Burotto M. (2015) Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J. Clin. Oncol.* 33(31):3541–3543.
37. Duchnowska R. (2017) Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pr.* 13(2):57–60.
38. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O. (2009) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin. Cancer Res.* 15(23):7412–7420.
39. NICE. (2019) Wytyczne NICE. Renal cancer overview. Dostęp: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer/renal-cancer-overview.pdf> (12.2.2019).
40. (2009) Bevacizumab (first-line), sorafenib (first-and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta178/resources/bevacizumab-firstline-sorafenib-first-and-secondline-sunitinib-secondline-and-temsirolimus-firstline-for-the-treatment-of-advanced-andor-metastatic-renal-cell-carcinoma-pdf-376607197> (12.2.2019).
41. (2019) Wytyczne NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Kidney cancer. Version 3.2019 - February 6, 2019.
42. ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nivolumab-bms-epar-product-information_pl.pdf (25.1.2019).
43. ChPL Yervoy (INN-ipilimumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf (25.1.2019).
44. ChPL Roferon A (interferon alfa-2a). Dostęp: https://www.roche.pl/content/dam/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/roferon_9.pdf (18.6.2018).
45. ChPL Sutent (sunitinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf (25.1.2019).
46. ChPL Sunitinib Teva (sunitinib). Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37497> (25.1.2019).
47. ChPL Votrient (INN-pazopanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf (25.1.2019).
48. ChPL Inlyta (aksinitinib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522137667/anx_137667_pl.pdf (18.6.2018).
49. ChPL Torisel (INN-temsirolimus). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf (25.1.2019).
50. ChPL Cabometyx (kabozantynib). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140931/anx_140931_pl.pdf (18.6.2018).
51. ChPL Avastin (bewacizumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170602137926/anx_137926_pl.pdf (18.6.2018).
52. ChPL Fotivda (tywozanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_pl.pdf (20.2.2019).

53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia27.03pdf.pdf/b5cbfc33-fd56-448a-cd68-89d838b2cd46 (1.3.2019).
54. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (16.5.2018).
55. Informator o lekach bil.aptek.pl. Dostęp: <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start> (20.2.2019).
56. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (20.2.2019).
57. (2019) Raport IKARpro.pl dotyczący realizacji programu lekowego B.10. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports>.
58. [REDACTED]
59. (2018) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania nivolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy). Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_rcc_fn_rec.pdf (18.2.2019).
60. (2018) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania nivolumabu (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-11/positive-recommendations-11-2018.pdf> (18.2.2019).
61. Lalani A-KA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R. (2018) Systematic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions. *Eur. Urol.* 75(1):100–110.
62. Laliman V, Wang X, Cawston H, Doan J, Dale P. Network meta-analysis of treatments in previously untreated advanced or metastatic renal-cell carcinoma with intermediate to poor prognosis. 2018; 21:S476 abstrakt PUK9.
63. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(2):115–124.
64. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271–2281.
65. Tannir NM, Ross JA, Devine CE, Chandramohan A, Wang X, Lim ZD, Wang J, Corn PG, Zurita AJ. (2018) A randomized phase II trial of pazopanib (PAZ) versus temsirolimus (TEM) in patients (pts) with advanced clear-cell renal cell carcinoma (aCCRCC) of intermediate and poor-risk (the TemPa trial). *J. Clin. Oncol.* 36(6_suppl):583–583.
66. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R. (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 369(8):722–730.
67. Raport GSK do badania COMPARZ. Dostęp: <https://www.gsk-studyregister.com/study/3188> (28.1.2019).
68. (2003) Raport Pfizer do badania Global ARCC. Dostęp: https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/clinical%20trials/csr%20synopsis/3066K1-304%20alias%20B1771098%20Public%20Disclosure%20Synopsis%20%5B2%5D_0.pdf (28.1.2019).
69. (2009) Raport Pfizer do badania Motzer 2007.
70. Dutcher JP, Souza P de, McDermott D, Figlin R, Berkenblit A. (2009) Effect of temsirolimus versus interferon- α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med. Oncol.* 26:202–209.
71. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa.
72. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf (29.6.2018).
73. Opdivo. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (20.2.2019).
74. Yervoy. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/yervoy-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en-0.pdf (20.2.2019).

75. Decyzja o pozwoleniu dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Sunitinib Teva. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37497> (22.5.2018).
76. Płużański A. (2014) Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotw. J. Oncol.* 64(4):331–335.

11. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania RCC [19]	23
Tabela 2.	Skale oceniające sprawność pacjenta z chorobą nowotworową [21]	24
Tabela 3.	Negatywne czynniki prognostyczne w rokowaniu RCC [1]	25
Tabela 4.	Porównanie czynników ryzyka w skali MSKCC i skali IMDC dla raka nerki na podstawie: Kubackova 2015 [23]	27
Tabela 5.	Opcje terapeutyczne w leczeniu raka nerkowokomórkowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby	28
Tabela 6.	Leczenie systemowe raka nerki	29
Tabela 7.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [29]	31
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	33
Tabela 9.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej	37
Tabela 10.	Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu RCC [42–56]	39
Tabela 11.	Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [53]	42
Tabela 12.	Liczba pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu lekowego B.10 [57]	42
	45
Tabela 14.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	46
Tabela 15.	Proponowany program lekowy „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”	47
Tabela 16.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej	50
Tabela 17.	Metodyka badań odnalezionych dla ocenianej interwencji i potencjalnych komparatorów [4, 6, 61–70]	54
Tabela 18.	Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji i potencjalnych komparatorów [4, 6, 61–70]	54
Tabela 19.	Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA	58
Tabela 20.	Schemat dawkowania i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [42]	60
Tabela 21.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia niwolumabem 3 mg/kg m.c. w skojarzeniu z ipilimumabem 1 mg/kg w raku nerkowokomórkowym [42]	61
Tabela 22.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia ipilimumabem 1 mg/kg m.c. w skojarzeniu z niwolumabem 3 mg/kg w raku nerkowokomórkowym [43]	62
Tabela 23.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia sunitynibem (Sutent®, Sunitynib Teva®) [45, 46]	64
Tabela 24.	Częstość działań niepożądanych podczas leczenia temsyrolimusem (Torisel®) [49]	65
Tabela 25.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych	70
Tabela 26.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST	78
Tabela 27.	Kryteria odpowiedzi zmian niemierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST	79
Tabela 28.	Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie	79
Tabela 29.	Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC	80
Tabela 30.	Kryteria odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem leków immunoonkologicznych	80
Tabela 31.	Klasyfikacja siły rekomendacji zalecanych opcji terapeutycznych w wytycznych	82

Spis rysunków

Rysunek 1.	Klasyfikacja kliniczna raka nerki	11
Rysunek 2.	Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności na raka nerki (ICD-10: C64–C65) w 2018 r. na podstawie danych IARC	13

Aneks A. Skale stosowane w badaniach klinicznych

A.1. Kryteria RECIST 1.1

Uaktualnione kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) stanowią standard oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowych) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowych). Pomiar wyjściowy wykonuje się możliwie jak najbliżej chwili rozpoczęcia leczenia (nie wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia), kolejne pomiary wykonywane są przeciętnie co 6–9 tygodni, jednak zależy to od standardu postępowania w danej jednostce chorobowej [76].

Zmiany mierzalne

Zgodnie z kryteriami, aby zmiana była uznana za mierzalną, jej najdłuższy wymiar musi przekraczać 10 mm (pomiar na podstawie tomografii komputerowej), za wyjątkiem węzłów chłonnych, dla których najkrótszy wymiar musi osiągnąć min. 15 mm. Do dalszej oceny sumuje się łączne wymiary maksymalnie 5 zmian określanych jako zmiany docelowe, uzyskując wynik obrazujący obciążenie nowotworem. Zmiany docelowe powinny reprezentować wszystkie zajęte organy i charakteryzować się największą średnicą, przy czym dla każdego organu można wybrać nie więcej niż 2 zmiany docelowe. Na podstawie zmiany parametru obrazującego obciążenie nowotworem w trakcie terapii odpowiedź na leczenie klasyfikuje się jako całkowitą (CR), częściową (PR), stabilną chorobę (SD) lub progresję choroby (PD). Poszczególne definicje odpowiedzi w oparciu o zmiany mierzalne przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26) [76].

Tabela 26.
Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST

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

Zmiany niemierzalne

Do zmian niemierzalnych kwalifikuje się ogniska choroby poniżej 10 mm w długiej osi lub niespełniające minimalnego wymiaru przyjętego dla zmian mierzalnych, dodatkowo kwalifikowane są powiększone węzły chłonne, o wymiarach w osi krótkiej między 10–15 mm, przerzuty kostne niebędące zmianami mierzalnymi, wysięki nowotworowe w jamach ciała, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, powiększone narządy mięsiste jamy brzusznej a także zmiany zapalenia naczyń limfatycznych wykazujące charakter nowotworowy. W kolejnych pomiarach status zmiany określany jest jakościowo: zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji” [76]. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Kryteria odpowiedzi zmian niemierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST

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

Ogólna odpowiedź

Ogólna odpowiedź na leczenie określana jest na podstawie wykonanych badań w danym momencie leczenia, uwzględnia zarówno odpowiedź zmian docelowych jak i niedocelowych a także pojawienie się nowych ognisk choroby. Algorytm przyznawania ogólnej odpowiedzi zobrazowano w tabeli (Tabela 28). W każdym przypadku pojawienie się nowego ogniska choroby uznawane jest za progresję [76].

Tabela 28.
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie

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

A.2. Kryteria irRC

Kryteria immunologiczne irRC (*Immune-related Response Criteria*) zaprojektowane zostały do oceny efektywności klinicznej terapii immuno-onkologicznej. Kryteria te w przeciwieństwie do kryteriów RECIST uwzględniają możliwość zwiększenia wymiarów guza oraz pojawienia się nowych zmian uprzedzających uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie immunoterapeutykami, co może wynikać, nie z rzeczywistej proliferacji nowotworu, ale z naciekania skupisk guza (w tym niewielkich, wcześniej niezidentyfikowanych) przez komórki endogennego układu odpornościowego [38].

Odpowiedź wg kryteriów irRC oceniana jest na podstawie sumy wymiarów zmian mierzalnych. Za zmiany mierzalne uznaje się zmiany o minimalnych wymiarach 5x5 mm. W badaniu wyjściowym obliczana jest suma dwóch największych wymiarów (SPD) maksymalnie 5 zmian odpowiednich do dalszej analizy. W każdym kolejnym badaniu sumowane są SPD pierwotnych i maksymalnie 5 nowych mierzalnych zmian, zaś odpowiedź na leczenie jest definiowana na podstawie zmian sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian. Zmniejszenie sumy wymiarów musi być ocenione w odniesieniu do pomiaru podczas badania wyjściowego. Kategorie odpowiedzi zmian zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 29) [38].

Tabela 29.
Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC

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

Ogólna odpowiedź

Odpowiedzi irCR, irPR oraz irPD wymagają potwierdzenia poprzez dodatkowe badanie po upływie nie więcej niż 4 tygodni, ponieważ duża część pacjentów wykazuje tendencje do uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 tygodni od początkowej irPD [38]. Poniższa tabela (Tabela 30) przedstawia algorytm oceniania ogólnej odpowiedzi irRC na podstawie wszystkich wykonanych badań.

Tabela 30.
Kryteria odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem leków immuno-onkologicznych

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	
wg kryteriów irRC	Określone i nowe mierzalne	Nieokreślone zmiany	Nowe niemierzalne zmiany

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	
zmiany (wymiar) [%]			
irCR	↓100	Brak	Brak
irPR	↓100	Stabilne	Obecne
irPR	↓100	Jednoznaczna progresja	Obecne
irPR	↓≥50	Brak/obecne	Obecne
irPR	↓≥50	Jednoznaczna progresja	Obecne
irSD	↓<50 - ↑<25	Brak/obecne	Obecne
irSD	↓<50 - ↑<25	Jednoznaczna progresja	Obecne
irPD	↑≥25	Obecne	Obecne

Aneks B. Siła rekomendacji wytycznych

Tabela 31.
Klasyfikacja siły rekomendacji zalecanych opcji terapeutycznych w wytycznych

Klasyfikacja siły rekomendacji	Znaczenie siły rekomendacji
NCCN 2019	
1	oparta na wysokiej jakości dowodach naukowych; jednogłośnie rekomendacja NCCN
2A	oparta na niższej jakości dowodach naukowych; jednogłośnie rekomendacja NCCN
2B	oparta na niższej jakości dowodach naukowych; konsensus NCCN w kwestii rekomendacji
ESMO 2019	
I	dowody naukowe ≥ 1 dużego badania RCT o dobrej metodyce (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań o niewykazanej heterogeniczności
II	dowody z małych badań RCT lub dużego badania o niższej jakości metodyce (podejrzewane ryzyko błędu) lub metaanalizy takich badań z wykazaną heterogenicznością
III	dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych
A	silne dowody na skuteczność terapii z istotnymi korzyściami klinicznymi, terapia wysoce rekomendowana
B	silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, terapia ogólnie rekomendowana
C	niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nieprzeważające nad ryzykiem, terapia opcjonalna
EAU 2018	
Silna	duża siła rekomendacji
Słaba	mała siła rekomendacji