



**FOTIVDA® (TIWOZANIB)  
W I LINII LECZENIA CELOWANEGO  
ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO  
U PACJENTÓW DOROSŁYCH**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, maj 2019

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b>	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead, HP2 4TZ Wielka Brytania		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM .....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	14
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA .....	15
2.3. KLASYFIKACJA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO .....	17
2.4. PRZEBIEG CHOROBY, OBJAWY, ROZPOZNANIE RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO I ROKOWANIE .....	20
2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA .....	27
2.6. METODY LECZENIA RAKA NERKI .....	35
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ) .....	41
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	51
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	53
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	56
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....	57
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	57
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	58
7. BIBLIOGRAFIA .....	63
8. SPIS TABEL .....	68
9. ANEKS .....	69
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	69
10. OPIS SKAL WYKORZYSTANYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	80
11. ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z WYTYCZNYMI AOTMIT .....	81

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABC	ang. <i>Arterial Based Complexity</i> ; System klasyfikacji anatomicznej guzów nerki
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne z zakresu praktyki klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i>
CCS	ang. <i>cancer specific survival</i> ; Przeżycie specyficzne dla raka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKCF	ang. <i>Canadian Kidney Cancer Forum</i>
<i>c-MET</i>	Gen kodujący kinazę tyrozynową Met
<i>c-MYC</i>	Gen regulatorowy kodujący czynnik transkrypcyjny
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> ; Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka
EORTC – GU	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Genital Urinary</i> ; Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka układu moczowo-płciowego
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGFR	ang. <i>fibroblast growth factor receptor</i> ; Receptor czynnika wzrostu fibroblastów, protoonkogen
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Wspólny Komitet Generalny
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> ; Wskaźnik przesączania kłębuszkowego
GLUT1	ang. <i>glucose transporter 1</i> ; Transporter dla glukozy 1
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HIF	ang. <i>hypoxia-inducible factors</i> ; Czynniki transkrypcyjne indukowane hipoksją (niedotlenieniem)
HIFU	ang. <i>high-intensity focused ultrasound</i> ; Zogniskowana wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu
HLRCC	ang. <i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i> ; Zespół dziedzicznej lejomatozy i raka nerkowokomórkowego

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IARC	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> ; Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
ICD-10	ang. <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGFR	ang. <i>insulin-like growth factor receptor</i> ; Insulinopodobny czynnik wzrostu
IL-2	ang. <i>interleukin-2</i> ; Interleukina-2
INF	Interferon
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
ISUP	ang. <i>International Society of Urological Pathology</i>
MR	Rezonans magnetyczny
mRNA	Matrycowy (informacyjny) kwas rybonukleinowy
MSKCC	ang. <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> ; Model prognostyczny służący ocenie rokowania pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym
mTOR	ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> ; Ssaczy cel rapamycyny
mTORC1	Kompleks 1 kinazy mTOR
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIH	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Narodowy Instytut Raka
NSS	ang. <i>nephron sparing surgery</i> ; Częściowa nefrektomia
OB	Odczyn Biernackiego
ORR	ang. <i>objective response rate</i> ; Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PADUA	ang. <i>Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical</i> ; System klasyfikacji anatomicznej guzów nerki
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PD-1	ang. <i>programmed death 1</i> ; Receptor programowanej śmierci 1 - receptor immunoregulatorowy obecny na powierzchni limfocytów T
PDFG(R)	ang. <i>platelet derived growth factor receptor</i> ; Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> ; Czas wolny od progresji choroby nowotworowej
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PS	ang. <i>performance status</i> ; Stan sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QoL</b>	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
<b>RCC</b>	ang. <i>renal cell carcinoma</i> ; Rak nerkowokomórkowy
<b>RCT</b>	ang. <i>randomized controlled trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych
<b>RFA</b>	ang. <i>radiofrequency ablation</i> ; Ablacja z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej
<b>RM</b>	Rezonans magnetyczny
<b>RNK</b>	Rak nerkowokomórkowy
<b>RR</b>	ang. <i>relative risk</i> ; Ryzyko względne
<b>RTG</b>	Rentgenografia
<b>RTK</b>	ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> ; Receptor kinazy tyrozynowej
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>SSIGN</b>	ang. <i>stage, size grade and necrosis</i> ; System służący ocenie rokowania pacjentów ze zlokalizowanym rakiem nerkowokomórkowym
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TKI</b>	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
<b>TNM</b>	ang. <i>tumor, nodules, metastases</i> ; Klasyfikacja służąca ocenie zaawansowania klinicznego nowotworu
<b>TSC1</b>	ang. <i>tuberous sclerosis 1</i> ; Gen kodujący hamartynę
<b>TSC2</b>	ang. <i>tuberous sclerosis complex 2</i> ; Gen kodujący tuberynę
<b>UISS</b>	ang. <i>University of California Los Angeles Integrated Staging System</i> ; System służący ocenie rokowania pacjentów ze zlokalizowanym rakiem nerkowokomórkowym
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>VEGF(R)</b>	ang. <i>vascular endothelial growth factor (receptor)</i> ; (Receptor) czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>VHL</b>	ang. <i>von Hippel-Lindau syndrome</i> ; Naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analizy klinicznej oraz analiz ekonomicznych w odniesieniu do zastosowania tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®, kapsułki twarde) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych tiwozanibu stosowanego w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [134].

### Schemat PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni w ramach pierwszego rzutu oraz dorośli pacjenci bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*; receptor czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego) i mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*; ssaczy cel rapamycyny), z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny, a więc chorzy leczeni w ramach pierwszego rzutu terapii celowanej,

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi stosowanie tiwozanibu (produkt leczniczy Fotivda®, w postaci kapsułek twardej), zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Fotivda® [3],

**(C) komparatory** (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

- sunitynib,
- pazopanib,
- sorafenib,

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia całkowitego, czas wolny od progresji choroby nowotworowej, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), konieczność i rodzaj stosowanej kolejnej terapii w leczeniu raka nerkowokomórkowego, jakość życia), a także ocena profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych [ogółem, ciężkich, poważnych], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).

### Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych Analizy Problemu Decyzyjnego

Rak nerkowokomórkowy (RNK; ang. *renal cell carcinoma* - RCC) jest najczęściej występującym rakiem nerki (85%) i stanowi około 2-3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych [9]. Pod względem morfologicznym RNK jest nowotworem zróżnicowanym — najczęściej (w około 80% przypadków) rozpoznaje się raka jasnokomórkowego, a pozostałe 20% stanowią inne typy histologiczne (brodawkowaty, chromofobny, rdzeniasty oraz z cewek zbiorczych) [10].

Najczęstszymi objawami raka nerki są: krwimocz, ból w okolicy lędźwiowej, wyczuwalny guz. Do innych oznak zaawansowanego raka nerki zalicza się: spadek masy ciała, dolegliwości ze strony układu pokarmowego i oddechowego, bóle kostne, podwyższone ciśnienie, stany podgorączkowe, nocne poty a także niedokrwistość [30]. W 60-70% rozpoznawanych raków nerkowokomórkowych zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty (tzn. do okolicznych węzłów chłonnych) i naciekanie narządów sąsiednich – jest to stadium miejscowo zaawansowane. W przypadku rozprzestrzeniania się nowotworu do odległych węzłów chłonnych lub innych narządów (najczęściej do płuc, kości, wątroby,

mózgu) choroba występuje w stadium uogólnionym i dotyczy około 20-25% rozpoznawanych przypadków [6]. W grupie pacjentów z przerzutami odległymi tylko u około 12% pacjentów odnotowywane jest pięcioletnie przeżycie całkowite.

We wszystkich rodzajach raka nerkowokomórkowego rokowanie pogarsza się wraz z gorszą oceną złośliwości i oceną histopatologiczną. Pięcioletnie przeżycie całkowite dla wszystkich rodzajów RNK wynosi 49% [39]. Model prognostyczny MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) uwzględniający 6 czynników ryzyka, pozwala na zakwalifikowanie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym do jednej z 3 grup ryzyka. Przeżycie całkowite w grupie chorych z korzystnym, pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wynosi odpowiednio 75%, 53% i 7% w okresie dwóch lat [39], [42]. Powyższe wskaźniki wskazują na konieczność poprawy czasu przeżycia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

W oparciu o dane epidemiologiczne pochodzące z danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2015 rak nerki był ósmym najczęściej rejestrowanym typem nowotworu złośliwego w Polsce w populacji mężczyzn (3,9%) i jedenastym w populacji kobiet (2,4%), co odpowiada standaryzowanemu współczynnikowi zachorowalności wynoszącemu  $10,6/10^5$  u mężczyzn i  $5,1/10^5$  u kobiet [64]. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta z wiekiem i u mężczyzn jest około 2 razy wyższe niż u kobiet. Zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet ryzyko zachorowania najwyższe wartości osiąga w ósmej dekadzie życia (odpowiednio  $65/10^5$  i  $35/10^5$ ) [66].

Najskuteczniejszą metodą leczenia systemowego RNK jest terapia celowana, obejmująca podawanie leków ukierunkowanych molekularnie: inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimusu, ewerolimusu), inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych TKI (sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu, kabozantynibu, lenwatynibu, **tiwozanibu**), przeciwciał monoklonalnych anti-VEGF (bewacyzumabu) oraz blokujących antygen CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) - ipilimumabu. W terapii znajduje też zastosowanie inhibitor receptora zaprogramowanej śmierci-1, obecnego na powierzchni limfocytów T (niwolumab) [3], [4], [15], [16], [21], [128].

Obecnie w Polsce leczenie pacjentów z rakiem nerki odbywa się w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach którego finansowanych jest 8 substancji czynnych: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsyrolimus, kabozantynib, niwolumab. Zgodnie z programem lekowym, u chorych wcześniej nieleczonych stosowane są: sunitynib, pazopanib, temsyrolimus (ten ostatni jedynie w grupie pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w skali MSKCC), natomiast po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem cytokin: sorafenib, pazopanib, aksytynib [8].

Łączna liczba chorych z rakiem nerkowokomórkowym, leczonych sunitynibem, sorafenibem, pazopanibem i aksytynibem w ramach powyższego programu lekowego NFZ wynosiła w 2017 roku 2 141 pacjentów [67], [68]. Zgodnie z opinią [redacted]

Tiwozanib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych i selektywnie blokuje wszystkie 3 receptory naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR). Poprzez zablokowanie aktywacji VEGFR wywoływanej przez VEGF, tiwozanib hamuje angiogenezę i przepuszczalność naczyń tkanek nowotworowych, co w badaniach *in vivo* prowadziło do hamowania wzrostu guza [3].

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie AV-951-09-301 (TIVO-1), do którego włączono 517 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wcześniej nieleczonych lub leczonych z zastosowaniem immunoterapii, chemioterapii lub terapii hormonalnej, **wykazano dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w grupie leczonej tiwozanibem w porównaniu do chorych leczonych sorafenibem** (mediana: 11,9 vs 9,1 miesięcy;  $p=0,042$ ). Istotnie



**statystycznie ( $p=0,014$ ) więcej chorych otrzymujących tiwozanib uzyskało obiektywny współczynnik odpowiedzi (33,1%) w porównaniu do grupy kontrolnej (23,3%).** [REDACTED]

Wytyczne praktyki klinicznej, wobec chorych wcześniej nieleczonych zalecają stosowanie immunoterapii (bewacyzumab+interferon- $\alpha$ ) lub TKI (sunitynib, pazopanib, sorafenib). W grupie chorych z niekorzystnym rokowaniem zalecane jest stosowanie temsyrolimusu. Leczenie dalszej linii uzależnione jest od stosowanej wcześniej terapii. Wobec chorych leczonych cytokinami zaleca się stosowanie aksytynibu, sorafenibu, pazopanibu oraz sunitynibu [4], [5], [41], [42], [53], [55], [56]-[59], [60], [61], [63], [62], [141].

Produkt leczniczy Fotivda® (tiwozanib) wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. [REDACTED]

Do chwili obecnej Rada Konsultacyjna oraz Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), jak również Prezes AOTMIT nie rozpatrywali finansowania tiwozanibu w analizowanym wskazaniu [82]. Tiwozanib uzyskał jak dotąd pozytywną rekomendację brytyjskiego NICE (w odniesieniu do pacjentów wcześniej nieleczonych) [44] (rekomendacja NICE jest akceptowana przez walijską AWMSG [102]), jak również niemieckiego G-BA we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym [119], [120]. W czerwcu 2018 roku, tiwozanib uzyskał pozytywną rekomendację szkockiej SMC [106]. Francuska agencja HAS wydała negatywną opinię dotyczącą finansowania tiwozanibu w leczeniu pacjentów w zarejestrowanym wskazaniu [133]. Pozostałe światowe agencje HTA nie rozpatrywały stosowania tiwozanibu we wnioskowanym wskazaniu. [REDACTED]

**Podsumowując, leki z grupy VEGFR-TKI stanowią ważną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, szczególnie w grupie chorych z korzystnym rokowaniem.** [REDACTED]

---

[Redacted content]

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do tiwozanibu (tiwozanibu chlorowodorek jednowodny, produkt leczniczy Fotivda®, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*; receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego) i mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*; ssaczy cel rapamycyny), z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fotivda®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Fotivda®, tiwozanib) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania tiwozanibu w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) dla stosowania ocenianej technologii lekowej (tiwozanib), stanowią dorośli pacjenci leczeni w ramach pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego oraz pacjenci dorośli bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. Populacja docelowa jest więc zgodna z zarejestrowaną grupą chorych, wobec których wskazany jest produkt leczniczy Fotivda® (tiwozanib) [3].

W poniższej tabeli przedstawiono propozycje zmian w Programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dotyczące uwzględnienia w Programie leczenia raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej tiwozanib [134].

Tabela 1. Propozycja zmian w programie leczenia raka nerki (ICD-10 C64) [134].

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p><b>1. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej tiwozanib</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;</p> <p>3) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</p> <p>4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub dalsza progresja choroby po jednej wcześniejszej terapii z zastosowaniem cytokiny;</p> <p>5) uprzednie wykonanie nefrektomii (radikalnej lub oszczędzającej);</p> <p>6) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</p> <p>7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>8) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym</p>	<p><b>1. Tiwozanib</b></p> <p>1.1. Zalecana dawka tiwozanibu wynosi 1340 µg doustnie raz na dobę przez 21 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa, co stanowi pełny 4-tygodniowy cykl leczenia.</p> <p>1.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć redukcję dobowej dawki tiwozanibu do 890 µg raz na dobę przez 21 dni, z następującą po tym okresie 7-dniową przerwą.</p> <p>1.3. Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>1.4. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 890 µg raz na dobę istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zakończyć leczenie.</p> <p>1.5. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie tiwozanibu w dawce 1340 µg, podawanego raz na dwa dni. Stosowanie tiwozanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia tiwozanibem</b></p> <p>1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia mocznika;</p> <p>5) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH);</p> <p>11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>12) oznaczenie białka w moczu;</p> <p>13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>15) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>16) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
<p>(dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>9) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>10) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>12) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</p> <p>13) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li> <li>- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,</li> </ul> <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górną granicę normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>-bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</li> </ul> <p>14) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>15) nieobecność chorób układu sercowo-naczyniowego, które nie mogą być opanowane przy użyciu dostępnych metod leczenia;</p> <p>16) niestosowanie preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>).</p> <p>Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>1.3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>1.6. Nie występuje konieczność modyfikowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.</p>	<p>17) badanie KT lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);</p> <p>18) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>19) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li> <li>3) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</li> <li>9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH);</li> <li>10) oznaczenie białka w moczu;</li> <li>11) elektrokardiogram (EKG).</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) co 4 tygodnie.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;</li> <li>2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;</li> <li>3) elektrokardiogram (EKG);</li> <li>4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nie rzadziej niż co 12 tygodni;</li> <li>2) przed zakończeniem co trzeciego kursu leczenia;</li> <li>3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</li> </ol> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.</p> <p><b>5. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo –</li> </ol>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na tiwosanib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciąża i karmienie piersią; 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.		rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak nerkowokomórkowy (RNK; ang. *renal cell carcinoma* -RCC) jest nowotworem złośliwym nerki wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki [6]. Jest najczęściej występującym rakiem nerki (85%) i stanowi około 2-3% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych [9].

Szczyt zachorowań na raka nerkowokomórkowego przypada na wiek 60-70 lat, jednak średni wiek zachorowania na ten typ nowotworu stale maleje. Rak nerki występuje częściej u mężczyzn, a wskaźnik zachorowania u mężczyzn względem kobiet wynosi 1,5:1 [7], [9]. W chwili rozpoznania mogą występować objawy miejscowe (np. ból w okolicy lędźwiowej lub krwinkomocz), a w części przypadków nowotwór wykrywa się przypadkowo w trakcie wykonywania badań z innych przyczyn [11].

U około 30% chorych w chwili rozpoznania występują przerzuty odległe, a u niemal połowy chorych dochodzi do uogólnienia po pierwotnym leczeniu chirurgicznym o założeniu doszczętnym. Pod względem morfologicznym RNK jest nowotworem zróżnicowanym – najczęściej (w około 80% przypadków) rozpoznaje się raka jasnokomórkowego, a pozostałe 20% stanowią inne typy histologiczne (brodawkowaty, chromofobny, rdzeniasty oraz z cewek zbiorczych) [10].

Według międzynarodowej statystycznej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*) rak nerki oznaczany jest kodem C64 (nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej).

## 2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA

### 2.2.1. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Etiologia raka nerkowokomórkowego jest nieznaną. Większość przypadków raka nerkowokomórkowego stanowią raki sporadyczne [6].

Wśród czynników zwiększających ryzyko RNK wymienia się:

- zaburzenia genetyczne, np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel-Lindau czy związane z zespołem dziedzicznego brodawkowego raka nerkowokomórkowego (RNK uwarunkowany genetycznie jako element dziedzicznych zespołów stanowi około 2-3% wszystkich przypadków RNK),
- stwardnienie guzowate,
- czynniki związane z trybem życia:
  - palenie tytoniu – jeden z głównych czynników ryzyka,
  - otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet,
  - narażenia zawodowe na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen, perchloroetylen, kadm, azbest,
  - nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
  - napromienianie miednicy [4], [6], [13].

W tabeli poniżej podsumowano inne niż genetyczne czynniki ryzyka rozwoju raka nerkowokomórkowego.

Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju raka nerkowokomórkowego [28].

Czynniki demograficzne	
<b>Wiek</b>	-najwyższą zapadalność obserwuje się w 6-7 dekadzie życia, -80% pacjentów w chwili rozpoznania RNK ma 40-69 lat
<b>Płeć</b>	-mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety
<b>Rasa</b>	-rak nerki w Europie i Ameryce Północnej rozpoznawany jest częściej niż w Azji, -wśród rasy czarnej obserwuje się istotnie niższą zapadalność u mieszkańców Afryki w porównaniu z mieszkańcami Ameryki Północnej, u których ryzyko jest wyższe niż u rasy białej
Czynniki chemiczne	

Czynniki demograficzne	
Dym tytoniowy	-palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia raka nerkowokomórkowego, -ryzyko rozwoju raka nerki wzrasta o 54% u palących mężczyzn oraz o 22% u palących kobiet, -ryzyko jest zależne od dawki, -wpływ zaprzestania palenia oraz palenia biernego na rozwój RNK pozostaje niejasny
Ekspozycja zawodowa na czynniki toksyczne	-kadm – ryzyko względne (RR) = 2,0 -koks – RR = 1,1 -stal – RR = 1,6 -benzyna/ropa – RR = 1,6
Czynniki żywieniowe	
Nadwaga, otyłość	-wzrost ryzyka względnego o 1,24-1,34 na każde 5 kg/m <sup>2</sup> BMI
Dieta	-spożywanie alkoholu istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka nerki, -nie udowodniono jednoznacznie wpływu spożycia tłuszczów, białek, warzyw i owoców, kawy, suplementacji witamin na rozwój nowotworu

### 2.2.2. PATOGENEZA

Rak nerkowokomórkowy powiązany jest z inaktywacją supresorowego genu von Hippel-Lindau (*VHL*). Mutacja w genie *VHL* jest stwierdzana w 60-80% przypadków sporadycznych raka nerkowokomórkowego. Zahamowanie tego genu powoduje nadekspresję czynników transkrypcyjnych indukowanych hipoksją typu 1a i 2a (ang. *hypoxia-inducible factor*; HIF). Głównie HIF1a jest modulatorem transkrypcji i produkcji czynników wzrostu: czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*; PDGF), transportera dla glukozy 1 (ang. *glucose transporter 1*; GLUT1). Nadmierna stymulacja czynników wzrostu prowadzi do wzrostu masy guza [28], [29].

Ponadto u chorych obserwuje się aktywację szlaku mTOR. Kinaza serynowo-treoninowa mTOR odgrywa główną rolę w regulacji proliferacji i wzrostu komórkowego, apoptozie oraz regulacji metabolizmu wewnątrzkomórkowego. mTOR jest zaangażowana w proces karcynogenezy raka nerkowokomórkowego w wyniku oddziaływania na ekspresję oraz stabilność takich czynników, jak: HIF, VEGF, cyklina D i c-MYC. Aktywacja szlaku mTOR poprzez aktywację ścieżki PI3K doprowadza do wzrostu ekspresji receptorów dla czynników wzrostu: receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR) oraz receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *insulin-like growth factor receptor*; IGFR). Skutkiem tych przemian jest wzrost translacji matrycowego RNA (mRNA) i syntezy białek, wzrost metabolizmu, poziomu energetycznego komórki oraz obniżenie autofagii [28], [29].

Dodatkowo, poszczególne dziedziczne raki nerki związane są z mutacjami w następujących genach:

- dziedziczny rak brodawkowaty – genu *c-MET* (jego mutacja powoduje uruchomienie aktywności kinazy tyrozynowej i kaskady reakcji zapoczątkowujących proces nowotworzenia - m.in. angiogenezy),



- zespół HLRCC (ang. *hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer*) – gen hydratazy fumaranu,
- zespół Birt-Hogg-Dubé – gen folikuliny,
- stwardnienie guzowate – geny *TSC1* i *TSC2* [28].

## 2.3. KLASYFIKACJA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

### 2.3.1. TYPY HISTOLOGICZNE RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Rak nerkowokomórkowy stanowi złośliwy guz nerki o pochodzeniu nabłonkowym. Powstaje najczęściej z komórek nabłonka proksymalnego odcinka kanalików nerkowych i otoczony jest torebką rzekomą, zbudowaną z tkanki łącznej. Nowotwór ten szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, w wyniku czego powoduje powstawanie przerzutów w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, mózgu i kościach [30].

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization; WHO*) opracowała w 2004 roku klasyfikację raka nerkowokomórkowego, która została zmodyfikowana w 2012 roku przez ang. *International Society for Uro-Pathology (ISUP)* i przedstawiona jako Klasyfikacja Vancouver [33]. Na podstawie różnorodnych obrazów histologicznych dokonano klasyfikacji raka nerki i wyróżniono jego typy (warianty) histologiczne. Trzy główne typy raka nerkowokomórkowego obejmują:

- typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków),
- typ brodawkowaty (10–15% przypadków) – obejmuje 2 podtypy: podtyp 1 i podtyp 2 o gorszym rokowaniu,
- typ chromofobowy (4–5% przypadków) [4], [33], [39], [42].

Rak jasnokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma, clear cell type*) jest najczęściej występującym histologicznym wariantem raka nerkowokomórkowego. Występuje zwykle jako guz pojedynczy, z równą częstością w obu nerkach i może osiągać średnicę nawet 25 cm. W obrębie nowotworu może występować zwapnienie, a nawet kostnienie w zwyrodniałej i obumierającej części guza. Zmianom tym może towarzyszyć rozległy krwotok w obrębie nowotworu. W tym typie nowotworu obserwuje się często utratę ramienia krótkiego chromosomu 3 i mutację genu *VHL* na chromosomie 3p25. Rak jasnokomórkowy ma gorsze rokowanie w porównaniu z rakiem brodawkowatym i chromofobowym [35], [39]. Pięcioletnie przeżycie specyficzne dla raka pacjentów z tym typem nowotworu wynosiło 91%, 74%, 67% i 32% w odpowiednio I, II, III i IV stadium TNM - ang. *tumor, nodules, metastases* - (dla pacjentów leczonych w latach 1987-1998) [34].

Rak brodawkowaty (ang. *renal cell carcinoma, papillary type*) rozwija się zazwyczaj w korze nerki i przekracza średnicę 3 cm. Barwa powierzchni przekroju tego typu raka zmienia się od jasnoszarej do złoto-żółtej. Krwotoki i martwica wewnątrz guza są obserwowane w dwóch trzecich przypadków. Raki

brodawkowate są niejednorodne, rozróżnia się trzy podtypy: podtyp 1 i 2 oraz podtyp onkocytarny (jego wyróżnienie nie jest powszechnie akceptowane). Rokowanie w podtypie 2 jest gorsze niż w przypadku podtypu 1. W komórkach tego typu raka rozpoznaje się często trisomie chromosomów 7 i 17 oraz utratę chromosomu Y [35], [39].

**Rak chromofobowy** (ang. *renal cell carcinoma, chromophobe cell type*). Występuje jednostronnie w postaci pojedynczych ognisk o średnicy 2-22 cm, średnio 8 cm. Powierzchnia przekroju jest szara do jasnobrązowej. W obrębie guza zazwyczaj nie obserwuje się martwicy i krwotoków. Typowymi zmianami genetycznymi w komórkach jest utrata chromosomów: 2; 10; 13; 17 i 21. Rokowanie w tym typie raka jest relatywnie dobre, z 5-letnim przeżyciem bez nawrotu choroby i 10-letnim przeżyciem specyficznym dla raka [35], [39].

Inne nowotwory nerek stanowią pozostałe 10-15% guzów korowych nerek. W tej grupie wyróżnia się m. in. raka z kanalików zbiorczych oraz raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RNK. Do grupy innych nowotworów nerek należą też rzadkie, sporadyczne i dziedziczne raki, niektóre z nich niedawno opisane, jak również grupa raków dotąd niesklasyfikowanych [4], [39].

### 2.3.2. KLASYFIKACJA STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Zaawansowanie kliniczne raka nerkowokomórkowego oceniane jest z wykorzystaniem klasyfikacji TNM obejmującej ocenę guza pierwotnego, znajdujących się wokół niego węzłów chłonnych, a także stwierdzenia obecności przerzutów do narządów odległych. Zaleca się stosowanie aktualnej klasyfikacji TNM (wersja z 2017 roku) [36] wraz z załącznikiem z roku 2012 [36].

Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka nerkowokomórkowego [36], [36].

T		Guz pierwotny
TX		Nie można ocenić guza pierwotnego
T0		Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	T1	Guz o największym wymiarze $\leq 7$ cm, ograniczony do nerki
	T1a	Guz o największym wymiarze $\leq 4$ cm, ograniczony do nerki
	T1b	Guz o największym wymiarze $>4$ cm ale $\leq 7$ cm, ograniczony do nerki
T2	T2	Guz o największym wymiarze $>7$ cm, ograniczony do nerki
	T2a	Guz o największym wymiarze $>7$ cm ale $\leq 10$ cm, ograniczony do nerki
	T2b	Guz o największym wymiarze $>10$ cm, ograniczony do nerki
T3	T3	Guz szerzy się w świetle dużych naczyń żylnych lub nacieka tkanki okołonerkowe, ale nie nacieka nadnercza po tej samej stronie oraz nie przekracza powięzi Geroty
	T3a	Guz szerzy się w świetle żyły nerkowej lub jej segmentalnych dopływów lub nacieka układ kielichowo-miedniczkowy lub tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub wnęki nerki lecz nie przekracza powięzi Geroty
	T3b	Guz szerzy się w świetle żyły głównej dolnej poniżej przepony

T		Guz pierwotny	
	T3c	Guz szerzy się w świetle żyły głównej dolnej poniżej przepony lub nacieka ścianę żyły głównej dolnej	
	T4	Guz przekracza powieź Geroty (włączając naciekanie przez ciągłość nadnercza po tej samej stronie)	
N		Regionalne węzły chłonne	
	NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych	
	N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	
	N1	Obecne są przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych	
M		Przerzuty odległe	
	M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych	
	M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych	
Stopień zaawansowania	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	każde N	M0
	każde T	każde N	M1

### Klasyfikacja anatomiczna

Opracowano również systemy klasyfikacji anatomicznej [PADUA (ang. *Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical*), R.E.N.A.L., C-Index, ABC (ang. *Arterial Based Complexity*), Zonal NePhRo], które pozwalają na standaryzację opisywania guzów nerek. W systemach tych ocenia się: średnicę guza, jego położenie (guzy egzo- i endofityczne), bliskość układu kielichowo-miedniczkowego i zatoki nerki, a także lokalizację przednią/tylną lub w okolicy górnego/dolnego bieguna nerki. Stosowanie powyższych systemów pozwala w sposób obiektywny przewidzieć potencjalne powikłania operacji nerkooszczędzających i technik ablacyjnych, dostarcza również informacji potrzebnych do planowania leczenia i porównywania wyników terapii [39].

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrman (stopnie G1–4) [4]. Wymaga ona jednocześnie oceny trzech cech: wielkości i kształtu jądra komórkowego oraz widoczności jąderka w preparacie tkankowym obserwowanym przez mikroskop świetlny pod dużym powiększeniem [81]. Klasyfikację złośliwości guzów zgodnie ze skalą Fuhrmana przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Klasyfikacja złośliwości guzów zgodnie ze skalą Fuhrman [81].

Stopień	Wielkość jądra komórkowego	Kształt jądra komórkowego	Jąderka
1	10 µm	okrągły, równomierny	brak
2	15 µm	nierównomierna otoczka, widoczna w powiększeniu 400x	widoczne tylko w powiększeniu 400x

3	20 $\mu\text{m}$	dobrze widoczna nieregularność błony jądrowej	bardzo dobrze widoczne w powiększeniu 100x
4	nieregularny kształt, jądra podzielone na liczne segmenty, chromatyna silnie skondensowana, guz o cechach utkania mięsakowatego		

W przypadku niejednorodności preparatu mikroskopowego, klasyfikacja stopnia złośliwości dokonywana jest na podstawie wyglądu dominującej liczby komórek [81].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami, system czterostopniowej klasyfikacji złośliwości histologicznej WHO/ISUP zastępuje klasyfikację złośliwości histologicznej według Fuhrman.

**Tabela 5. Klasyfikacja złośliwości histologicznej raka jasnokomórkowego i brodawkowego opracowana przez WHO/ISUP [38].**

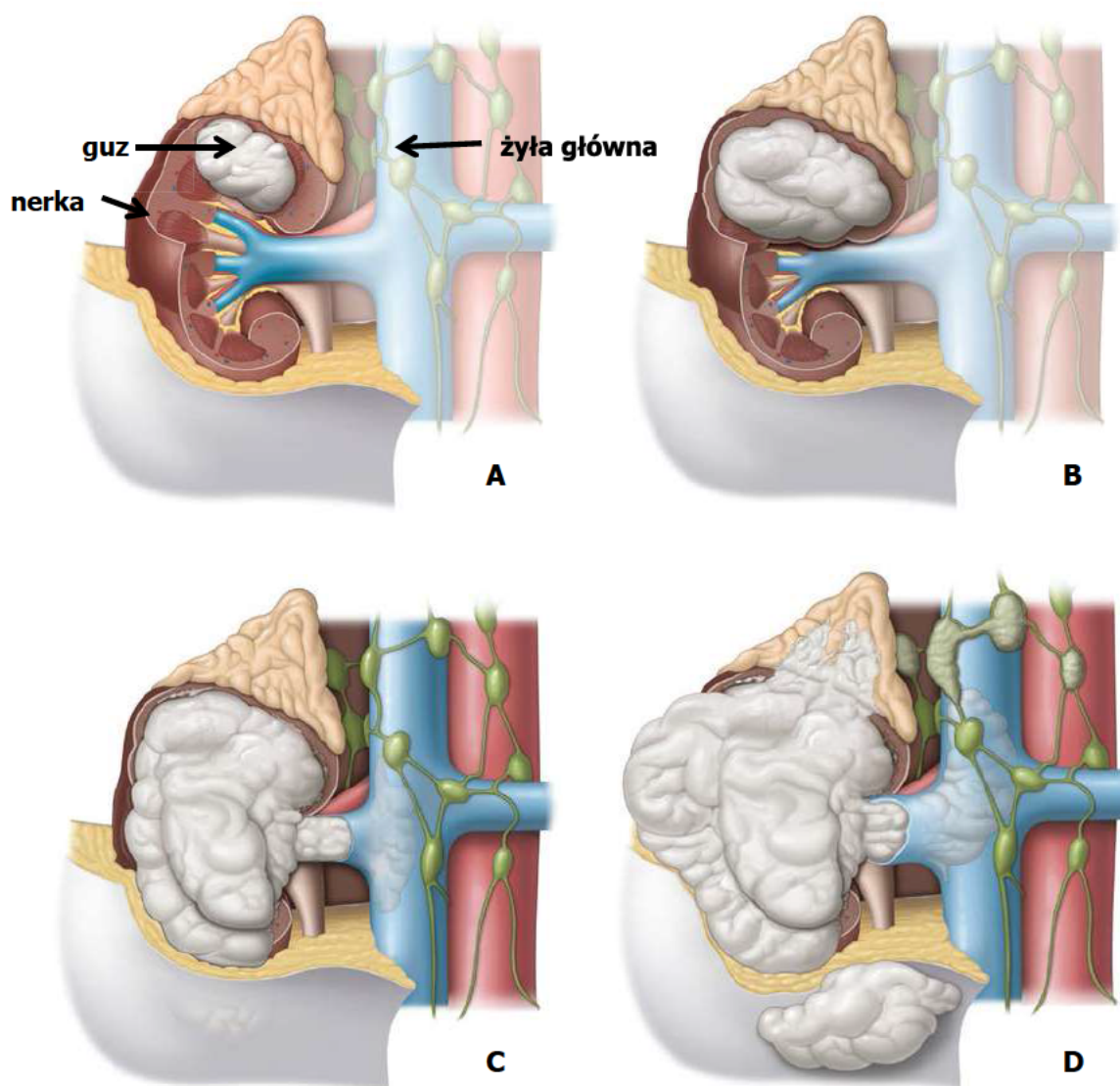
Stopień	Opis
1	Jąderka nieobecne lub niepozorne i zasadochłonne w powiększeniu 400x
2	Jąderka są wyraźne i kwasochłonne w powiększeniu 400x i widoczne ale nie dominujące w powiększeniu 100x
3	Jąderka są wyraźne i kwasochłonne w powiększeniu 100x
4	Bardzo duży polimorfizm jąder, wielojądrowe olbrzymie komórki i/lub różnicowanie rabdoidne i/lub mięsakowate

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), ISUP - ang. *International Society for Uro-Pathology*.

## 2.4. PRZEBIEG CHOROBY, OBJAWY, ROZPOZNIANIE RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO I ROKOWANIE

### 2.4.1. PRZEBIEG CHOROBY

Rozwój raka nerkowokomórkowego jest etapowy. W I stopniu zaawansowania guz o wielkości do 7 cm ograniczony jest do nerki (A, ryc. 1). W II stopniu guz nadal ograniczony jest tylko do nerki, ale jego wielkość przekracza 7 cm (w najdłuższym wymiarze; B, ryc.1). Trzeci stopień zaawansowania oznacza, że guz zajął żyłę nerkową, tkankę tłuszczową okołonerkową i żyłę główną (C, ryc.1). Natomiast w IV stopniu zaawansowania guz nacieka dalej poza nerkę, wychodzi za powięź nerkową i obejmuje nadnercze, następuje też zajęcie węzłów chłonnych oraz mogą występować przerzuty (D, ryc. 1) [80].



Rycina 1. Etapy rozwoju raka nerkowokomórkowego [80].

W 60-70% rozpoznawanych raków nerkowokomórkowych zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty (tzn. do okolicznych węzłów chłonnych) i naciekanie narządów sąsiednich – jest to stadium miejscowo zaawansowane. W przypadku rozprzestrzeniania się nowotworu do odległych węzłów chłonnych lub innych narządów (przerzuty odległe) choroba występuje w stadium uogólnionym i dotyczy około 20-25% rozpoznawanych przypadków [6].

Rak nerki daje przerzuty m. in. do płuc, kości, wątroby i mózgu. Przerzuty powstają drogą hematogeną, drogą naczyń limfatycznych lub przez ciągłość. Najczęściej dochodzi do zajęcia płuc (50-60%), kości (30-40%), wątroby (30-40%). W 5% przypadków przerzuty lokalizują się w mózgu. Inne lokalizacje (np. nadnercza), choć możliwe, zdarzają się rzadziej. U 30-50% chorych, u których rozpoznano raka

nerki w stadium lokalnym, w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy dochodzi do powstawania przerzutów odległych i rozsiewu choroby, a u 1/3 dochodzi do nawrotu lokalnego [31].

### **2.4.2. OBJAWY RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO**

Najczęstszymi objawami raka nerki są: krwimocz, ból w okolicy lędźwiowej, wyczuwalny palpacyjnie guz [4], [30]. Do innych oznak zaawansowanego raka nerki zalicza się: spadek masy ciała, dolegliwości ze strony układu pokarmowego i oddechowego, bóle kostne, podwyższone ciśnienie, stany podgorączkowe, nocne poty a także niedokrwistość [30].

### **2.4.3. ROZPOZNANIE RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO**

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (KT) jamy brzusznej] wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadę — ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz — stwierdza się rzadko (6–10%) [4], [39].

Badanie fizykalne – przydatność tego badania w rozpoznaniu raka nerkowokomórkowego jest ograniczona, w zaawansowanej chorobie możliwe jest palpacyjne wycucie zmian. Następujące objawy powinny być wskazaniem do wykonania diagnostyki obrazowej jamy brzusznej: wyczuwalny guz w jamie brzusznej, powiększone szyjne węzły chłonne, niezmnijeszające się żyłaki powrózka nasiennego i obustronny obrzęk kończyn dolnych (które sugerują zajęcie układu żylnego) [39].

Badania laboratoryjne powinny obejmować: oznaczenie stężenia kreatyniny, hemoglobiny, wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*; GFR), pełną morfologię krwi, odczyn Biernackiego (OB), badanie czynności wątroby, oznaczenie stężenia fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej, białka C-reaktywnego, stężenia wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin, ocenę krzepności krwi oraz badanie moczu [39], [42].

Badania obrazowe - podstawowymi badaniami służącymi rozpoznaniu raka nerkowokomórkowego są badania obrazowe obejmujące: USG jamy brzusznej, TK jamy brzusznej oraz miednicy, w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny (RM). W większości przypadków prawdopodobne rozpoznanie raka nerkowokomórkowego jest ustalane na podstawie badania USG. Dokładna ocena miejscowego zaawansowania, w tym stanu lokoregionalnych węzłów chłonnych możliwa jest przy zastosowaniu badania TK lub MR narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej. Badanie musi być wykonane przed i po podaniu kontrastu, aby wykazać wzmocnienie, które w przypadku zmian litych jest najważniejszym

kryterium w odróżnianiu zmian złośliwych. Większość zmian związanych z rakiem nerkowokomórkowym może być dokładnie rozpoznana za pomocą samego obrazowania. Zmiany w nerkach klasyfikuje się jako torbielowate lub lite na podstawie badań obrazowych. Rutynowe wykonywanie badań kości nie jest zalecane, jednak w grupie chorych z dolegliwościami ze strony kośćca lub ośrodkowego układu nerwowego czy też nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych należy wykonać badanie radiologiczne kośćca oraz tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny mózgu. Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) nie jest zalecana w diagnostyce raka nerkowokomórkowego [4], [39], [42].

Ocena histopatologiczna - ostateczne rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego), klasyfikacja, określenie stopnia złośliwości histologicznej oraz określenie grupy prognostycznej opiera się na badaniu histopatologicznym preparatu po nefrektomii. Rozpoznanie jest również możliwe na podstawie oceny preparatu pochodzącego z biopsji przezskórnej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce i która pozwala na ocenę histologiczną niejasnych radiologicznie zmian nerki. Biopsja guza nerki może być rozważana u chorych będących kandydatami do aktywnego nadzoru w przypadku małych zmian nerki, jak również w celu uzyskania rozpoznania histologicznego przed zastosowaniem technik ablacyjnych lub wyboru odpowiedniego leczenia w przypadku choroby z przerzutami. Biopsję nerki można wykonać u chorego w znieczuleniu miejscowym techniką biopsji gruboigłowej i/lub cienkoigłowej aspiracji, pod kontrolą USG albo TK [4], [39], [42].

#### **2.4.4. ROKOWANIE**

Następujące czynniki mają wpływ na rokowanie u chorych na RNK:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne [m.in. anhydraza węglanowa IX, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF), białko C-reaktywne]. Jak dotąd znaczenie powyższych czynników molekularnych w rokowaniu raka nerkowokomórkowego nie zostało potwierdzone i nie jest rekomendowane w praktyce klinicznej [4].

W tabelach poniżej podano zależność pomiędzy przeżyciem specyficznym dla raka (ang. *cancer specific survival*; CSS) a typem histologicznym raka nerkowokomórkowego.

**Tabela 6. Przeżycie specyficzne dla raka w zależności od rozpoznania histologicznego raka nerkowokomórkowego [39].**

Typ	Odsetek wszystkich przypadków RNK	Choroba zaawansowana w momencie rozpoznania (T3-4, N+, M+)	Stopień złośliwości 3 lub 4 zgodnie z klasyfikacją Fuhrman	Przeżycie specyficzne dla raka (HR)
<b>jasnokomórkowy</b>	80-90%	28%	28,5%	wartość referencyjna
<b>brodawkowaty</b>	6-15%	17,6%	28,8%	0,64 - 0,85
<b>chromofobny</b>	2-5%	16,9%	32,7%*	0,24 - 0,56

\*klasyfikacja Fuhrman jest wiarygodna dla raka jasnokomórkowego ale nie dla raka chromofobnego.

W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki przeżycia specyficznego dla raka nerkowokomórkowego, z uwzględnieniem stopni zaawansowania choroby [39].

**Tabela 7. Przeżycie specyficzne dla raka z uwzględnieniem stopnia zaawansowania raka nerkowokomórkowego [39].**

Stopień zaawansowania raka	HR [95% CI]
<b>T1N0M0</b>	wartość referencyjna
<b>T2N0M0</b>	2,71 [2,17; 3,39]
<b>T3N0M0</b>	5,20 [4,36; 6,21]
<b>T4N0M0</b>	16,88 [12,40; 22,98]
<b>N+M0</b>	16,33 [12,89; 20,73]
<b>M+</b>	33,23 [28,18; 39,18]
<b>Stopień I</b>	wartość referencyjna
<b>Stopień II</b>	1,16 [0,94; 1,42]
<b>Stopień III</b>	1,97 [1,60; 2,43]
<b>Stopień IV</b>	2,82 [2,08; 3,31]

We wszystkich rodzajach raka nerkowokomórkowego rokowanie pogarsza się wraz z gorszą oceną złośliwości i histopatologiczną. Pięcioletnie przeżycie całkowite dla wszystkich rodzajów RNK wynosi 49% [39].

**Tabela 8. Przeżycie specyficzne dla raka w populacji chorych leczonych chirurgicznie w zależności od rozpoznania histologicznego raka nerkowokomórkowego [39].**

Typ	% [95% CI]			
	5-letnie	10-letnie	15-letnie	20-letnie
<b>jasnokomórkowy</b>	71 [69; 73]	62 [60; 64]	56 [53; 58]	52 [49; 55]
<b>brodawkowaty</b>	91 [88; 94]	86 [82; 89]	85 [81; 89]	83 [78; 88]
<b>chromofobny</b>	88 [83; 94]	86 [80; 92]	84 [77; 91]	81 [72; 90]

Należy podkreślić, że wnioskowana populacja pacjentów obejmuje chorych z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, a więc o najgorszym rokowaniu spośród trzech wymienionych powyżej typów histologicznych raka nerkowokomórkowego.



W celu jak najdokładniejszej oceny przewidywanego przeżycia pacjentów stosuje się nomogramy uwzględniające również niezależne czynniki prognostyczne, co pozwala na dokładniejszą ocenę niż ta oparta tylko na klasyfikacji stopnia zaawansowania według TNM i złośliwości histologicznej według skali Fuhrman [39].

W przypadku choroby zlokalizowanej stosuje się jeden z dwóch systemów rokowniczych: skalę SSIGN (ang. *stage, size grade and necrosis*) lub system UISS (ang. *University of California Los Angeles Integrated Staging System*). W skali SSIGN uwzględnia się: ocenę zaawansowania według TNM, wielkość guza, stopień jądrowy (ocena wielkości jądra komórkowego) oraz obecność martwicy guza. Suma punktów uzyskanych w skali SSIGN pozwala na wyróżnienie pacjentów o: niskim (<3 punktów), pośrednim (3-5 punktów) i wysokim (≥6 punktów) ryzyku niepowodzenia leczenia. System UISS uwzględnia ocenę TNM, ocenę złośliwości histologicznej według Fuhrman oraz stopień sprawności według skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) i służy klasyfikacji pacjentów do grup niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka zarówno w przypadku choroby zlokalizowanej jak również przerzutowej [13].

W przypadku choroby zaawansowanej rutynowo wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* i zwalidowany wobec pacjentów poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera). Uwzględnia on 6 czynników ryzyka:

- stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego,
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy,
- czas od pierwotnego rozpoznania do rozpoczęcia leczenia krótszy niż 12 miesięcy,
- poziom skorygowanego stężenia wapnia powyżej górnej granicy normy,
- liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy,
- liczba neutrofilii powyżej górnej granicy normy [42].

Na podstawie liczby powyższych czynników ryzyka pacjenci kwalifikowani są do następujących grup ryzyka:

- rokowanie korzystne (brak czynników ryzyka),
- rokowanie pośrednie (jeden lub dwa czynniki ryzyka),
- rokowanie niekorzystne (trzy lub więcej czynników ryzyka) [42].

Uwzględniając zarówno powyższy model MSKCC, jak również inne modele prognostyczne opracowane w analizowanym wskazaniu, IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*) przedstawiło ujednolicony system stosowany do oceny rokowania poszczególnych pacjentów. Należy podkreślić, że model IMDC pokrywa się z poszczególnymi modelami na podstawie których został

stworzony, co wskazuje na zgodność ekspertów w kwestii czynników klinicznych wpływających na rokowanie pacjentów [39].

W poniższej tabeli przedstawiono przeżycie pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z uwzględnieniem kategorii prognostycznych wyróżnionych przez IMDC.

**Tabela 9. Przeżycie całkowite w raku nerkowokomórkowym z uwzględnieniem kategorii prognostycznych według IMDC [39], [42].**

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Odsetek przypadków	Mediana czasu przeżycia (miesiące)		2-letnie przeżycie [95% CI]
			I linia leczenia	II linia leczenia	
<b>Korzystna</b>	0	18%	43,2	35,3	75% [65%; 82%]
<b>Pośrednia</b>	1-2	52%	22,5	16,6	53% [46%; 59%]
<b>Niekorzystna</b>	3-6	30%	7,8	5,4	7% [2%; 16%]

#### 2.4.5. PARAMETRY OCENY SKUTECZNOŚCI TERAPII ONKOLOGICZNYCH

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej. Definiowany jest jako czas od randomizacji pacjenta do jego zgonu. Ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Dodatkowym problemem jest fakt, że wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [125].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obydwa te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [126], [127]. Predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr jakim jest czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) nie wpływa schemat polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. *cross-over*), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) [125].

W większości badań dotyczących oceny leków onkologicznych ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadza się w oparciu o kryteria odpowiedzi w guzach twardych RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), opisane w Aneksie w rozdz. 2.4.5. Ponieważ jednak nie wszystkie nowotwory reagują na leki przeciwnowotworowe w ten sam sposób, a leki stosowane w ramach terapii celowanej w przerzutowym raku nerkowokomórkowym wywołują głównie stabilizację choroby, kryteria RECIST nie zawsze są odpowiednie do oceny nowych terapii biologicznych.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*; ORR) definiowany jest jako procentowa wartość odpowiadająca liczbie pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie wielkości guza w stopniu wcześniej zdefiniowanym w określonym czasie, i jest określany na podstawie oceny guza za pomocą badań radiologicznych i badania fizykalnego. Czas trwania odpowiedzi określany jest jako czas od wystąpienia odpowiedzi na leczenie do udokumentowania progresji nowotworu. Ocena z wykorzystaniem parametru ORR może być wykorzystywana w przypadku badań bez grupy kontrolnej, jednak wskaźnik ten nie obejmuje stabilizacji choroby, a więc jest mało przydatny w ocenie skuteczności leków, których głównym efektem jest stabilizacja choroby [125].

Jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywołwanymi przez leki przeciwnowotworowe. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W związku z powyższym, jakość życia chorych również stanowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii [125].

## **2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA**

### **2.5.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO W POLSCE**

Najnowsze dane dotyczące epidemiologii raka nerki w Polsce pochodzą z danych Krajowego Rejestru Nowotworów opublikowanych w postaci raportu za rok 2015. W roku 2015 rak nerki był ósmym najczęściej rejestrowanym typem nowotworu złośliwego w Polsce w populacji mężczyzn (3,9%) i jedenastym w populacji kobiet (2,4%), co odpowiada standaryzowanemu współczynnikowi zachorowalności wynoszącemu  $10,6/10^5$  u mężczyzn i  $5,1/10^5$  u kobiet. Pod względem liczby zgonów w Polsce w 2015 roku, rak nerki plasował się na 8. miejscu w grupie mężczyzn (3,1%) oraz na 12. miejscu w grupie kobiet (2,2%); obliczony na tej podstawie standaryzowany współczynnik śmiertelności wynosił  $5,19/10^5$  u mężczyzn i  $2,0/10^5$  u kobiet [64].

Tabela 10. Zachorowalność i śmiertelność spowodowana rakiem nerki (C64) w Polsce w 2015 roku [64].

Płeć	Liczba bezwzględna	Odsetek	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany wiekowo	Kolejność występowania
			na 100 000		
<b>Zachorowalność</b>					
<b>Mężczyźni</b>	3154	3,86	17,0	10,6	8 miejsce
<b>Kobiety</b>	1923	2,4	9,7	5,1	11 miejsce
<b>Śmiertelność</b>					
<b>Mężczyźni</b>	1704	3,06	9,16	5,19	8 miejsce
<b>Kobiety</b>	975	2,17	4,91	2,00	12 miejsce

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka nerki oszacowane dla Europy w roku 2012 i porównano je z danymi pochodzącymi z polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów z roku 2015.

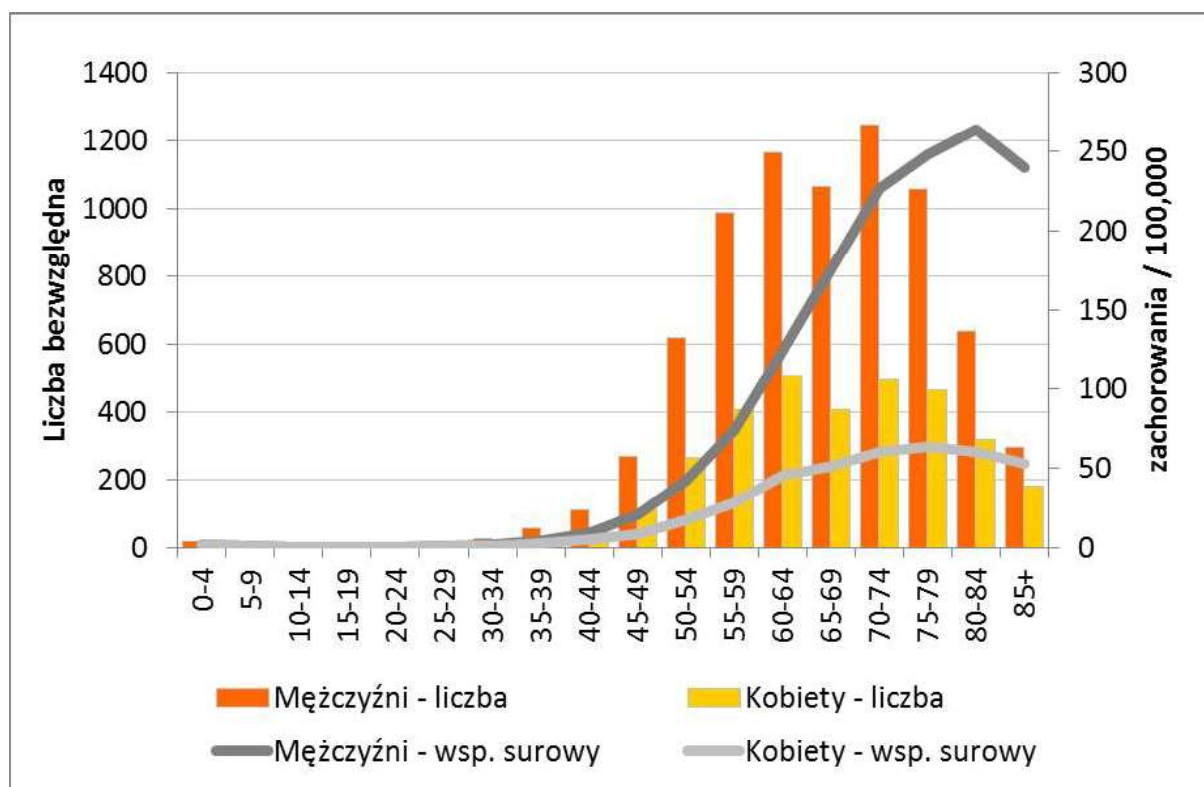
Tabela 11. Rak nerki w Europie i w Polsce według danych z 2012/2015 roku z uwzględnieniem płci [64], [65].

Region	Rozpoznanie ICD-10	Referencja	Rak nerki/płeć			
			Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
			Szacunkowy, standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowalności (na 100 000)		Szacunkowy, standaryzowany wiekowo współczynnik śmiertelności (na 100 000)	
Europa	C64-C66	[65]*	12,3	5,9	4,8	1,9
Europa środkowa i wschodnia			12,4	6,1	5,8	2,1
Europa Północna			11,1	5,8	4,2	2,0
Europa Południowa			11,2	4,6	3,6	1,3
Zachodnia Europa			13,4	6,5	4,6	1,8
Polska	C64	[64]	<b>10,6</b>	<b>5,1</b>	<b>5,19</b>	<b>2,00</b>
	C65		<b>0,5</b>	<b>0,3</b>	<b>&lt;0,39</b>	<b>&lt;0,26</b>
	C66		<b>0,3</b>	<b>0,1</b>	<b>&lt;0,39</b>	<b>&lt;0,26</b>

\*rozpoznanie obejmuje C64-C66 według klasyfikacji ICD-10 (C64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; C66 - nowotwór moczowodu).

Powyższe dane wskazują na nieco niższe ryzyko zachorowania na raka nerki w Polsce w porównaniu z ryzykiem raportowanym dla całej Europy i dla Europy Zachodniej, szczególnie w populacji mężczyzn. Jednocześnie, uwzględniając powyższe dane, w Polsce ryzyko zgonu z powodu raka nerki jest wyższe niż średnie ryzyko dla rejonu całej Europy jak i Europy Zachodniej. Oznacza to wysoką śmiertelność z powodu raka nerki w Polsce na tle wyników europejskich, wskazującą na konieczność poprawy w zakresie skuteczności leczenia analizowanego schorzenia [64], [65].

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki występuje po 55 roku życia (80%), jednak nowotwory nerki pojawiają się również u dzieci. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta z wiekiem i u mężczyzn jest około 2 razy wyższe niż u kobiet. Zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet ryzyko zachorowania najwyższe wartości osiąga w ósmej dekadzie życia (odpowiednio 65/10<sup>5</sup> i 35/10<sup>5</sup>) [66].

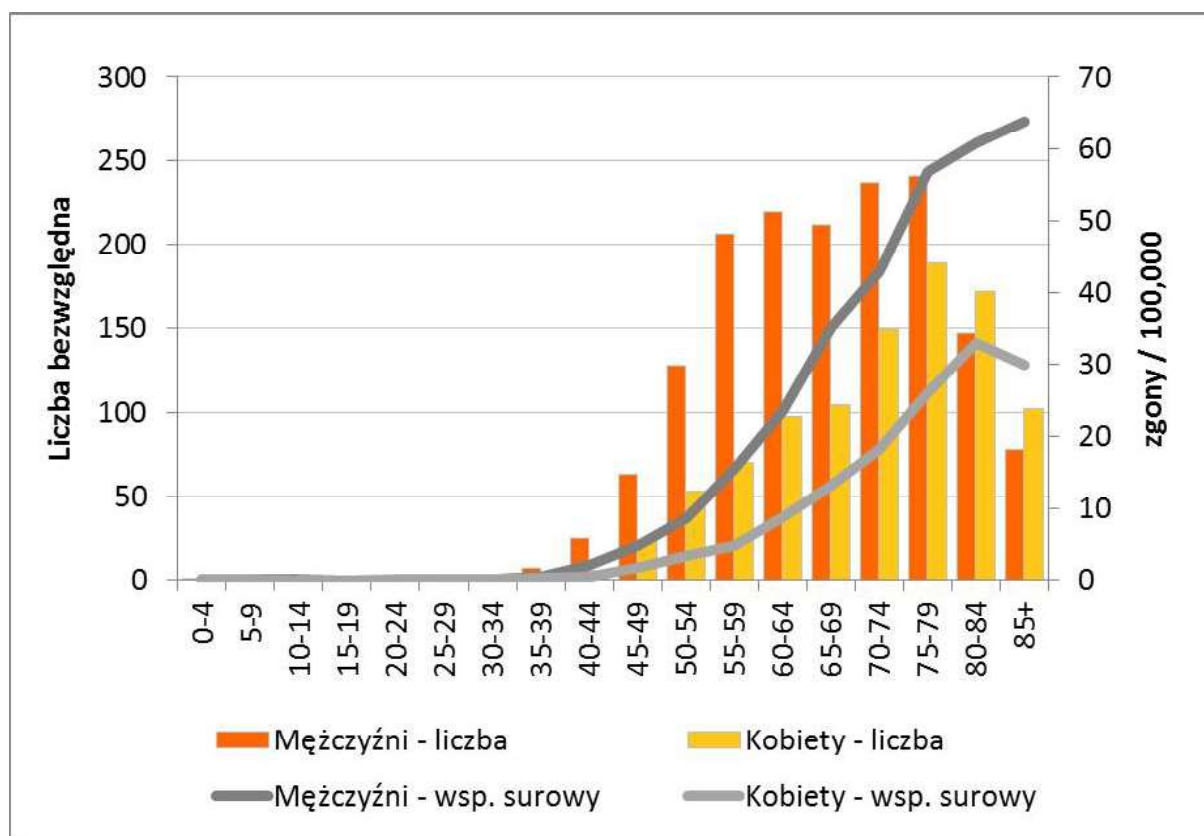


Rycina 2. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [66].

Jednoroczne wskaźniki przeżyć u chorych ze zdiagnozowanym nowotworem nerki w latach 2000-2002 wynosiły 70,0% u mężczyzn i 73,7% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 71,6%, wśród kobiet do 75,9%. Również przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami nerki w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 52,1% (lata 2000-2002) do 54,6% (lata 2003-2005), natomiast u kobiet z 57,1% do 62,4% w tych samych latach [66].

Dane pochodzące z programu EURO CARE-5 wskazują, że standaryzowany wiekowo odsetek przeżyć 5-letnich (ang. *relative survival*) w populacji dorosłych chorych z rakiem nerki zdiagnozowanych w latach 2000-2007 w Polsce wynosił 55,1% [95% CI: 53,0%; 57,1%] w populacji ogólnej oraz 52,66% [95%CI: 49,81%; 55;67%] w populacji mężczyzn i 58,84% [56,06%; 61,76%] w grupie kobiet [69].

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych nerki występuje po 50 roku życia (95%), przy czym około 60% zgonów u mężczyzn i 75% u kobiet odnotowuje się po 65 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem, począwszy od szóstej dekady życia i najwyższe wartości osiąga po 80 roku życia (około  $60/10^5$  u mężczyzn i około  $30/10^5$  u kobiet) [66].



**Rycina 3. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [66].**

W populacji mężczyzn umieralność z powodu nowotworów nerki w najstarszej grupie wiekowej (65+); po wieloletnim okresie wzrostu od około dekady ustabilizowała się na stałym poziomie (około 40/10<sup>5</sup>). Wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) w latach 90 XX wieku nastąpiło odwrócenie trendu i obecnie trwa spadek umieralności z powodu tego schorzenia. Podobne tendencje w poszczególnych grupach wiekowych zaobserwowano w populacji kobiet [66].

Jasnokomórkowy typ raka nerkowokomórkowego stanowi około 80-90% przypadków RNK [4], [33], [39], [42]. Choroba w stanie uogólnionym (obecność przerzutów narządowych) dotyczy około 20-25% rozpoznawanych przypadków [6]. Najdokładniejsze dane dotyczące liczebności wnioskowanej populacji w warunkach polskich pochodzące z danych uzyskanych z NFZ na temat liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, przedstawiono w tabeli poniżej. W roku 2016, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” poddanych terapii zostało 2556 pacjentów, natomiast w 2017 roku 2662 chorych [67], [68].

Tabela 12. Liczba pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne i odsetek schematów leczenia w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”[67], [68].

Rok	Ewerolimus	Sorafenib	Pazopanib	Aksytynib	Temsirolimus	Sunitynib
<b>liczba pacjentów</b>						
2016	460	105	549	270	9	1163
2017	406	80	620	332	115	1109
<b>odsetek schematów leczenia w programie</b>						
2016	18%	4,1%	21,5%	10,6%	0,4%	45,5%
2017	15,3%	3,0%	23,3%	12,5%	4,3%	41,7%



## 2.5.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO NA ŚWIECIE

Rak nerkowokomórkowy odpowiada za 2-3% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, a najwyższą zapadalność na ten typ nowotworu notuje się w krajach zachodnich. W okresie ostatnich dwóch dekad zachorowalność na raka nerkowokomórkowego wzrosła o około 2% zarówno na świecie jak i w Europie, co spowodowane jest prawdopodobnie zwiększeniem czułości i częstości wykonywania badań diagnostycznych [39], [71]. Według najnowszych danych, na świecie, szacunkowa liczba nowych zachorowań i zgonów na raka nerki w 2018 roku wyniesie odpowiednio 403 262 i 175 098 przypadków [129]. W roku 2012 w Unii Europejskiej notowano około 84 400 nowych przypadków tego typu raka oraz 34 700 przypadków zgonów z powodu RNK [39].

W tabeli poniżej przedstawiono ogólnoswiatowe dane zebrane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*; IARC) dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka nerki pochodzące z roku 2018 dla całego świata i obejmujące swoim zasięgiem 185 krajów/terytoriów, których populacja wynosi ponad 200 000 mieszkańców (projekt GLOBOCAN) [129]. W poniższych tabelach przedstawiono też dane pochodzące z roku 2012, uwzględniające poszczególne analizowane rejony świata [65].

Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C64-65\* (rak nerki) na świecie według danych z 2018 roku [129].

Rak nerki	Kobiety i mężczyźni ogółem		Mężczyźni		Kobiety		
	Przypadki	Przypadki	ASR	skumulowane ryzyko (0-74 lat)**	Przypadki	ASR	skumulowane ryzyko (0-74 lat)*
Szacunkowa liczba nowych przypadków	403 262	254 507	6,0	0,69	148 755	3,1	0,35
Szacunkowa liczba zgonów	175 098	113 822	2,6	0,28	61 276	1,1	0,12

#według klasyfikacji ICD-10 (C64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej; C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej). ASR – współczynnik standaryzowany wiekowo (na 100 000 osób). \*skumulowane ryzyko do wieku 74 lat podane w %.

Tabela 14. Rak nerki na świecie według danych z 2012 roku z uwzględnieniem płci i regionu świata [65].

Region	Rak nerki* /płeć							
	Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni /płeć			
	Szacunkowy, standaryzowany współczynnik zachorowalności	Kobiety	Szacunkowy, standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowalności	Mężczyźni	Szacunkowa liczba nowych przypadków (w tysiącach)	Kobiety		
Ogółem na świecie	6,0	3,0	2,5	1,2	213,9	123,9	90,8	52,6
Bardziej rozwinięte regiony	12,6	6,2	4,2	1,7	125,4	74,6	47,9	27,0
Mniej rozwinięte regiony	3,4	1,8	1,7	0,9	88,5	49,3	42,9	25,6
Ameryka Północna	15,5	8,3	3,7	1,6	39,8	24,0	10,7	6,0
Azja	3,8	1,9	1,7	0,9	81,4	42,0	36,8	20,3
Europa	12,3	5,9	4,8	1,9	71,8	43,5	31,3	17,7
Europa środkowa i wschodnia	12,4	6,1	5,8	2,1	23,8	16,6	11,7	6,9
Europa Północna	11,1	5,8	4,2	2,0	9,5	5,9	4,1	2,6
Europa Południowa	11,2	4,6	3,6	1,3	15,4	7,6	5,9	3,0
Zachodnia Europa	13,4	6,5	4,6	1,8	23,0	13,4	9,6	5,3

#według klasyfikacji ICD-10 (C64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej; C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej; C66 - nowotwór moczowodu).



Najwyższe wskaźniki zachorowalności na raka nerki notowane są w Ameryce Północnej, Australii/Nowej Zelandii i Europie, gdzie ten typ raka występuje u ponad 10 na 100 000 mężczyzn i ponad 5 na 100 000 kobiet (za wyjątkiem Europy Południowej). Liczbę zgonów z powodu raka nerki na świecie oszacowano w roku 2018 na ponad 175 tysięcy, co stanowi 1,8% wszystkich raportowanych zgonów [129].

W Europie, ogólna śmiertelność z powodu raka nerkowokomórkowego wzrastała do wczesnych lat 90, w późniejszych latach ustabilizowała się lub zaczęła zmniejszać, w zależności od rejonu Europy [39]. Dane pochodzące z programu EUROCARE-5 wskazują, że standaryzowany wiekowo odsetek przeżyć 5-letnich (ang. *relative survival*) w populacji chorych z rakiem nerki zdiagnozowanych w latach 2000-2007 w Europie wynosił 60,6% [95% CI: 60,2%; 61,0%]; wyższy wskaźnik niż w populacji ogólnej raportowano w populacji kobiet: 62,35% [95% CI: 61,76%; 62,94%]. Różnice w przeżyciu pacjentów z rakiem nerki w różnych rejonach Europy były duże. Najwyższe wskaźniki przeżyć (powyżej 60%) raportowano w Południowej i Centralnej Europie, szczególnie Austrii, Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech i Portugalii, niższe (50-60%) w większości pozostałych rejonów, a najniższe (poniżej 50%) w Bułgarii, Danii i Wielkiej Brytanii [69], [70].

Stowarzyszenie *American Cancer Society* szacuje, że w 2018 roku w Stanach Zjednoczonych, spośród wszystkich przypadków noworów złośliwych, u około 5% populacji mężczyzn i 3% populacji kobiet zostanie nowozdiagnozowany rak nerki/ miedniczki nerkowej. Na 65 340 rozpoznanych nowych przypadków raka nerki, około 95% będą stanowiły raki nerkowokomórkowe. Liczba szacowanych zgonów z powodu raka nerki w roku 2018 wyniesie 14 970. Wskaźnik zgonów z powodu raka nerki w Stanach Zjednoczonych ma charakter spadkowy od roku 2002. Pięcioletnie przeżycie względne w raku nerki i miedniczki nerkowej wynosi 74%, w subpopulacji pacjentów z chorobą zdiagnozowaną w stadium zlokalizowanym 93%, natomiast w przypadku przerzutów odległych wynosi 12% [32].

### **2.5.3. OBCIĄŻENIE CHOROBA**

Zdiagnozowanie choroby nowotworowej w istotny sposób wpływa na życie zarówno osoby chorej, jak i jej najbliższych. Przypadkowe rozpoznanie raka nerki, bez wcześniejszych objawów choroby stanowić może ogromne zaskoczenie dla pacjenta, a tym samym generować lęk, niepewność, a nawet depresję. Leczenie tego typu nowotworu jest intensywne (w przypadku choroby zaawansowanej obejmuje zarówno leczenie operacyjne jak i farmakologiczne) i ma znaczący wpływ na życie zawodowe i społeczne pacjenta [73], [74].

Rozpoznanie raka nerki oraz proces terapeutyczny silnie wpływa na życie emocjonalne pacjentów oraz ich otoczenia. Ponieważ leczenie raka nerki jest trudne i wprowadza wiele komplikacji, może pociągnąć za sobą nagłą zmianę trybu życia. Chorzy podczas terapii zwykle nie są w stanie kontynuować pracy, w

przypadku dużego zaawansowania choroby konieczna może być całkowita rezygnacja z pracy. Zmiana trybu życia, szczególnie w przypadku osób aktywnych życiowo i zaangażowanych w swoją pracę stanowi bardzo poważny problem dla chorych oraz pośrednio ich rodzin [73], [74]. Pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami doświadczają licznych objawów, które mają znaczący wpływ na jakość ich życia. Wyniki przekrojowego badania wskazują, że ponad 50% chorych uskarżała się na ból, osłabienie, zmęczenie, zaburzenia snu, częstomocz, niepokój i zaburzenia nastroju [79].

Wystąpienie przerzutów jest dużym problemem dla chorego, gdyż świadczy o postępie choroby i pojawieniu się nowych ognisk nowotworu. Leczenie przerzutów nowotworowych jest długotrwałe i musi być kontynuowane najczęściej do końca życia [78]. Wystąpienie przerzutów wiąże się zwykle z dolegliwościami bólowymi, które mają charakter stały, są często silne i znacząco wpływają na obniżenie komfortu życia chorego. Ponadto w przypadku przerzutów do kości może dochodzić do patologicznych złamań, których efektem jest utrudnienie poruszania się bądź unieruchomienie chorego. Konsekwencją zmniejszonej mobilności lub jej braku, są stany depresyjne, nawracające zakażenia układu moczowo-płciowego i górnych dróg oddechowych, zmiany dystroficzne mięśni czy trudno gojące się odleżyny [72], [78].

Najwyższe koszty ponoszone w terapii raka nerki wynikają z tytułu hospitalizacji pacjentów. Dodatkowo uwzględnić należy koszty leków stosowanych w ramach leczenia farmakologicznego oraz koszty opieki ambulatoryjnej. Oprócz wydatków ambulatoryjnych i szpitalnych ponoszonych z tytułu leczenia raka nerkowokomórkowego, istotne są również koszty pośrednie, wśród których największą część stanowią koszty związane z niezdolnością do pracy spowodowaną chorobą (wydatki na renty, absencję chorobową i świadczenia rehabilitacyjne) [75], [76]. Terapia celowana zastępuje obecnie leczenie cytokinami czy stosowanie najlepszego leczenia objawowego wobec pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. W celu oceny kosztów ponoszonych z tytułu leczenia terapią celowaną pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, porównano je z wydatkami wobec kohorty pacjentów leczonych wyłącznie immunoterapią, w ramach duńskiego badania o akronimie DARENCA Study-2. Wyniki badania wskazały na niższe koszty leczenia szpitalnego i koszty stosowania radioterapii, przy wyższych kosztach leczenia ambulatoryjnego, radiologicznego i wyższych kosztach poszczególnych leków, w przypadku zastosowania terapii celowanej. Pomimo tego, wydatki zdrowotne na pacjenta na rok nie różniły się istotnie statystycznie po wprowadzeniu leczenia celowanego w terapii pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym [77].

## 2.6. METODY LECZENIA RAKA NERKI

O wyborze metody leczenia raka nerkowokomórkowego decyduje stopień zaawansowania choroby. We wczesnych stadiach RNK zastosowanie zabiegu chirurgicznego może doprowadzić do wyleczenia. Dla chorych z bardziej zaawansowanym nowotworem konieczne jest opracowanie indywidualnego schematu leczenia z zastosowaniem leczenia systemowego lub radioterapii [4].

### Choroba zlokalizowana/zaawansowana miejscowo

W przypadku guzów T1 (poniżej 7 cm) zalecanym postępowaniem jest częściowa nefrektomia (ang. *nephron sparing surgery*; NSS). Polega na usunięciu guza z marginesem zdrowych tkanek i pozostawieniu niezmięnionej części nerki. Operacja taka rozważana jest u wybranych chorych, w przypadku niewielkiego guza zlokalizowanego w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki lub obwodowo w środkowej części nerki, jak również w przypadku istotnych wskazań do zachowania nerki zajętej procesem nowotworowym. Jeśli nie może ona zostać przeprowadzona zaleca się laparoskopową radykalną nefrektomię. Radykalna nefrektomia oznacza doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. Operację przeprowadza się z dostępu przezotrzewnowego lub lędźwiowego, głównie w zależności od wielkości guza oraz możliwości szybkiego dotarcia do szypuły naczyniowej nerki. W grupie chorych w starszym wieku, obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi, z krótkim spodziewanym czasem przeżycia oraz pojedynczym guzem <4 cm, u których zebrano informacje na temat tempa wzrostu guza, można rozważyć aktywny nadzór (ang. *active surveillance*) [6], [14].

W przypadku guzów T2 (powyżej 7 cm) stosuje się zwykle laparoskopową radykalną nefrektomię [14].

W przypadku choroby zaawansowanej miejscowo (T3 i T4) standardowo wykonuje się radykalną nefrektomię drogą laparotomii lub metodę laparoskopową. W tym stadium zaawansowania choroby nie zaleca się leczenia uzupełniającego [14].

U chorych, u których stan zdrowia nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, lub w przypadku braku możliwości wycięcia guza zastosowanie embolizacji tętnicy nerkowej (jako leczenia paliatywnego) prowadzi do złagodzenia objawów (krwiomoczu lub bólu); jej celem jest również zmniejszenie masy guza oraz ograniczenie krążenia obocznego [4], [6], [39]. Dla chorych obciążonych dużym ryzykiem okołoperacyjnym lub z krótkim przewidywanym czasem przeżycia alternatywą dla leczenia operacyjnego raka nerkowokomórkowego są techniki przeszłórne z kontrolą radiologiczną oraz techniki minimalnie inwazyjne. Wymienić tu należy przeszłórną ablację z wykorzystaniem fal o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency ablation*; RFA), krioablację, ablację z wykorzystaniem

mikrofal, lasera czy ablację zogniskowaną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (ang. *high-intensity focused ultrasound*; HIFU) [4].

### **Choroba przerzutowa**

#### **Leczenie operacyjne**

W grupie chorych z dobrym stanem sprawności (PS), z dużym guzem pierwotnym i ograniczoną liczbą przerzutów oraz u chorych z objawowym guzem pierwotnym zaleca się przeprowadzenie cytoredukcyjnej nefrektomii. Jest to leczenie chirurgiczne rekomendowane w przypadku obecności przerzutów odległych w przebiegu raka nerki i ma na celu usunięcie jak największej masy nowotworu. Niekiedy konieczne jest przy tym wycięcie sąsiednich narządów, na przykład śledziony, trzustki, części jelit i/lub wątroby [14], [74].

Nefrektomia cytoredukcyjna jest obecnie rekomendowana u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym i dobrą oceną sprawności, dużymi pierwotnymi guzami i małą objętością przerzutów [14], [39].

Po wielospecjalistycznej konsultacji można rozważyć wycięcie przerzutów (metastazektomię), wyłącznie u wybranych chorych z pojedynczymi lub łatwo dostępnymi przerzutami w płucach, pojedynczymi, resekcyjnymi przerzutami zlokalizowanymi w jamie brzusznej, długim czasem (wolnym od choroby) od nefrektomii, lub częściową odpowiedzią na immunoterapię albo terapię celowaną. Leczenie systemowe po zabiegu metastazektomii nie jest zalecane [14].

Nefrektomia jest metodą umożliwiającą wyleczenie jedynie wtedy, gdy podczas operacji zostanie usunięty cały guz. U większości chorych z uogólnionym nowotworem nefrektomia ma znaczenie wyłącznie paliatywne i konieczne jest zastosowanie leczenia systemowego. Ponieważ jednak wyniki badań naukowych wskazują, że u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczonych systemowo nefrektomia znamienne wydłuża przeżycie całkowite, rekomenduje się jej przeprowadzenie przed rozpoczęciem leczenia systemowego [4].

#### **Chemioterapia**

W terapii raka nerkowokomórkowego klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna (z wyjątkiem raka z kanałików zbiorczych lub RNK z różnicowaniem mięsakowatym, w którym sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny) [4]. W związku z powyższym, chemioterapia nie jest rekomendowana jako leczenie I linii wobec chorych z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami [39].

## Immunoterapia

Skuteczność immunoterapii jest uwarunkowana wykonaniem nefrektomii, ponieważ wzrost i progresja RNK są uzależnione od immunosupresji systemowej indukowanej czynnikami wytwarzanymi przez rozwijający się nowotwór. Immunoterapia interferonem w monoterapii może być stosowana jedynie u chorych z korzystnym rokowaniem według klasyfikacji MSKCC, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc [4], choć najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka nerki nie uznają już monoterapii interferonem za leczenie standardowe. Opcjonalnie, w niektórych grupach pacjentów z RNK stosowana jest interleukina-2 [14]. Uwzględniając najnowsze zalecenia kliniczne, niwolumab [przeciwciało monoklonalne które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci -1 (ang. *programmed death 1*; PD-1), obecnym na powierzchni limfocytów T] może być stosowany w grupie pacjentów z rakiem nerki z przerzutami, po jednej lub dwóch liniach leczenia terapii celowanej VEGF [39], [128].

## Terapia celowana

Terapia celowana obejmuje podawanie systemowo leków ukierunkowanych molekularnie, których zastosowanie znacząco poprawia rokowanie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Obecnie dostępne są następujące grupy leków ukierunkowanych molekularnie:

- inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, everolimus) – hamują działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1), co zaburza translację i syntezę białek; leki te zmniejszają także stężenie VEGF nasilającego procesy angiogenezy guza,
- inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych TKI – ang. *tyrosine kinase inhibitor* (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib); leki te charakteryzują się relatywnie niską specyficznością, czyli zdolnością do interakcji z różnym typem receptorów kinaz białkowych, a mechanizmy inhibicji różnią się dla każdego TKI między innymi siłą wiązania interakcji, spektrum receptorów podlegających interakcji oraz stopniem powinowactwa do tych receptorów; właściwości antyangiogenne tej grupy leków wynikają z hamowania receptorów czynnika VEGF, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania tworzenia nowych naczyń w obrębie guza,
- przeciwciała monoklonalne anti-VEGF (bewacyzumab) oraz blokujące antygen CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) - ipilimumab; bewacyzumab poprzez wiązanie z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) i hamowanie jego biologicznej aktywności cofa nowopowstałe unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń guza, co w konsekwencji hamuje jego wzrost [3], [4], [15], [16]; z kolei działanie ipilimumabu prowadzi do mobilizacji limfocytów T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym [21].

Wybór terapii systemowej u poszczególnych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym opiera się na ocenie rokowania chorego w oparciu o klasyfikację MSKCC, która uwzględnia korzystne, pośrednie i niekorzystne rokowanie.

Algorytm leczenia systemowego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego został przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Algorytm leczenia systemowego zaawansowanego RNK w oparciu o wytyczne EAU [39], ESMO [42], NCCN [54], NIH [55].**

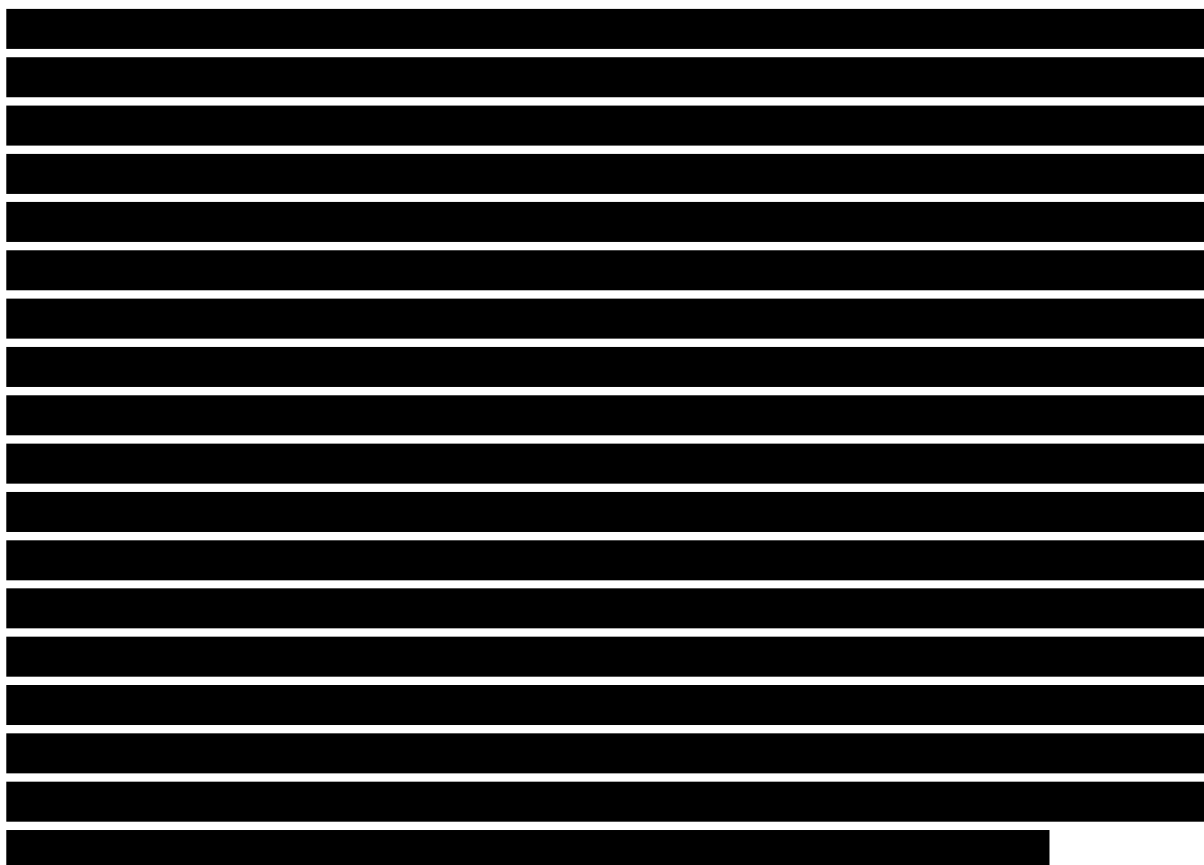
Linia leczenia	Rokowanie	Terapia	Lek
I linia	korzystne lub pośrednie	immunoterapia	bewacyzumab+IFN $\alpha$
		TKI	sunitynib, pazopanib, sorafenib
	pośrednie lub niekorzystne	przeciwciało monoklonalne+inhibitor PD-1	ipilimumab+niwolumab
	niekorzystne	mTOR	temsyrolimus
Linia leczenia	Wcześniejsze leczenie	Leczenie	Lek
II linia	po terapii cytokinami	TKI	aktytynib, sorafenib, pazopanib, sunitynib
	po terapii TKI	TKI*	aktytynib, sorafenib, sunitynib, pazopanib, kabozantynib
		inhibitor PD-1	niwolumab
		mTOR $\pm$ TKI	ewerolimus, lenwatyynib + ewerolimus
	po terapii niwolumabem+ipilimumabem	VEGF-TKI	nie zdefiniowano
po terapii mTOR	TKI	sorafenib, sunitynib	

\*inny niż wcześniej stosowany lek z grupy TKI. EAU (ang. *European Association of Urology*), ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*), NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*), NIH (ang. *National Cancer Institute*). PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 -receptor immunoregulatorowy (ang. *programmed death 1*) obecny na powierzchni limfocytów T. TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine Kinase inhibitor*).

**Tabela 16. Algorytm leczenia systemowego zaawansowanego RNK w oparciu o wytyczne EAU [39].**

Rokowanie	I linia terapii	II linia terapii	III linia terapii
<b>Korzystne rokowanie w oparciu o model ryzyka IMDC</b>	sunitynib lub pazopanib	kabozantynib lub niwolumab	kabozantynib lub niwolumab
<b>Pośrednie i niekorzystne rokowanie w oparciu o model ryzyka IMDC</b>	ipilimumab/ niwolumab	kabozantynib lub terapia celowana ukierunkowana na VEGF	kabozantynib lub alternatywna terapia celowana
	kabozantynib lub sunitynib lub pazopanib*	terapia celowana ukierunkowana na VEGF lub niwolumab	alternatywna terapia celowana lub niwolumab

\*pazopanib wyłącznie w pośrednim rokowaniu. IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*).



### **Radioterapia**

Nie wykazano wpływu pooperacyjnej radioterapii na ogólne przeżycie i przeżycie wolne od nawrotu u chorych po nefrektomii. Dlatego uzupełniającej radioterapii po radykalnych zabiegach z powodu RNK nie można uznać za element standardowej praktyki klinicznej. Radioterapia może być stosowana u niektórych chorych, u których wykonanie zabiegu chirurgicznego jest niemożliwe, a zastosowanie metod ablacyjnych – nieodpowiednie, w przypadku choroby zlokalizowanej lub nawrotowej, w celu poprawy kontroli miejscowej [4].

### **Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów**

Wizyty kontrolne zalecane są co 6 miesięcy a badania obrazowe w przypadku wskazań klinicznych. Monitorowanie chorego po leczeniu pozwala na identyfikację powikłań pooperacyjnych, ocenę czynności nerek, rozpoznanie miejscowego nawrotu po częściowej nefrektomii lub leczeniu ablacyjnym, obecności nowotworu w drugiej nerce oraz przerzutów. W przypadku nawrotu miejscowego najskuteczniejsze jest leczenie chirurgiczne. U chorych, u których wykonanie operacji nie jest możliwe stosuje się paliatywne leczenie systemowe [4]. W trakcie leczenia systemowego badania TK powinny być wykonywane co 2-4 miesięcy [14].

### 2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 roku, leczenie pacjentów z rakiem nerki odbywa się w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach którego finansowanych jest 8 substancji czynnych: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsyrolimus, kabozantynib, niwolumab [8]. Kryteria klasyfikacji pacjentów do terapii poszczególnymi lekami, w zależności od uprzedniej terapii zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Refundacja poszczególnych leków w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w zależności od uprzedniego leczenia farmakologicznego i rokowania w skali MSKCC [8].

Lek	Kryterium kwalifikacji	Rokowanie według skali MSKCC
sunitynib	brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki	korzystne lub pośrednie
sorafenib	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa (IFN- $\alpha$ ) lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN- $\alpha$	korzystne lub pośrednie
pazopanib	brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin [udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem IFN- $\alpha$ lub przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN- $\alpha$ ]	korzystne lub pośrednie
aksytynib	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib - w I linii leczenia) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokiną	korzystne lub pośrednie
ewerolimus	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, sorafenib, pazopanib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii	korzystne lub pośrednie
temsyrolimus	brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki	niekorzystne
kabozantynib	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)	korzystne lub pośrednie
niwolumab	udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib)	brak informacji

MSKCC - ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Podsumowując, w leczeniu raka nerki w Polsce, refundowane są następujące terapie celowane:

- w terapii chorych wcześniej nieleczonych: sunitynib, pazopanib, temsyrolimus (ten ostatni jedynie w grupie pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w skali MSKCC),
- po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem cytokin: sorafenib, pazopanib, aksytynib,



- po niepowodzeniu terapii ukierunkowanej na VEGF: aksytynib, ewerolimus, kabozantynib, niwolumab [8].

Tivozanib nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu zaawansowanego raka nerki [8].

## **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono dokumenty opisujące wytyczne i standardy postępowania dotyczące diagnostyki i terapii raka nerkowokomórkowego:

- zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dotyczące raka nerki rekomendowane przez Polską Unię Onkologii (PUO)/Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) w 2013 roku [4],
- zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia systemowego rozsialego raka nerkowokomórkowego opracowane przez Polskie Towarzystwo onkologiczne (PTO) w 2014 roku [5],
- wytyczne dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego opracowane przez ang. *European Association of Urology* (EAU) w 2018 roku [39],
- opinię ekspercką wydaną przez ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC-GU) z 2009 roku dotyczącą leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego [41],
- rekomendacje ang. *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2016 roku (z załącznikiem z 2017 roku [43]) dotyczące diagnostyki i leczenia raka nerkowokomórkowego [42],
- wytyczne ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) dotyczące stosowania:
  - tivozanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (2018 rok) [44],
  - lenwatynibu w kombinacji z ewerolimusem w terapii wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (2018 rok) [45],
  - kabozantynibu w terapii wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (2017 rok) [46],
  - ewerolimusu w terapii wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (2017 rok) [47],

- bewacyzumabu (w I linii), sorafenibu (w I i II linii), sunitynibu (w II linii) i temsyrolimusu (w I linii) leczenia zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego [48] (rok 2009),
- sunitynibu (w I linii) leczenia zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego [49] (rok 2009),
- niwolumabu w terapii wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [50] (rok wydania 2016, aktualizacja 2017),
- aksytynibu w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego [51] (rok 2015),
- pazopanibu (w I linii) leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [52] (rok wydania 2011, aktualizacja 2013),
- rekomendacje ang. *Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGG)* z 2014 dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego [53],
- wytyczne opracowane przez ang. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* na rok 2019, dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego [54],
- wytyczne opracowane w roku 2018 przez ang. *National Cancer Institute (NCI)* dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego [55],
- rekomendacje ang. *Cancer Care Ontario (CCO)* dotyczące:
  - użycia inhibitorów angiogenezy u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym [56] (rok wydania 2009, aktualizacja 2013),
  - stosowania interferonu alfa w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego [57] (rok wydania 2010, aktualizacja 2013),
  - stosowania interleukiny-2 w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego [58] (rok wydania 2011, aktualizacja 2013),
  - stosowania terapii celowanych w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (rok 2017) [59],
- wytyczne leczenia zaawansowanego raka nerki opracowane przez ang. *Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF)* z 2017 roku [60],
- wytyczne dotyczące praktyki klinicznej leczenia raka nerkowokomórkowego opracowane przez ang. *Alberta Health Services (AHS)* w 2017 roku [61],
- wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i obserwacji dorosłych pacjentów z rakiem nerki opracowane przez ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)* w roku 2015 [62].

Zidentyfikowano również opinię światowych ekspertów w analizowanej dziedzinie, dotyczącą obecnych i przyszłych strategii leczenia II linii przerzutowego, jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego [63].

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu raka nerkowokomórkowego, z podziałem na I, II lub dalszą linię leczenia.

**Tabela 18. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących systemowego leczenia raka nerkowokomórkowego (maj 2019 rok)^.**

Referencja	Kraj/Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Klasyfikacja raka i rokowanie	Zalecane leki/ substancje			
					I linia	II linia	III linia	
[4]	Polska	PUO/ PTOK	2013	jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii, rokowanie według MSKCC: korzystne i przetrzuty ograniczone do płuc	-INF-α-2a	po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami: -soraftenib, -pazopanib, -aktytynib  po TKI (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii): -aktytynib, -ewerolimus		
					-sunitynib, -pazopanib			po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami: -soraftenib, -pazopanib, -aktytynib  po TKI: -aktytynib, -ewerolimus, -soraftenib
					-temsylolimus			
[5]	Polska	PTO	2014	jasnokomórkowy lub nowotwór z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii, rokowanie według MSKCC: korzystne i przetrzuty ograniczone do płuc i/lub tkanek miękkich	-INF-α	po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami: -soraftenib, -pazopanib, -aktytynib  po TKI: -aktytynib, -ewerolimus, -soraftenib	sekwencyjne zastosowanie TKI	
					-bewacyzumab+INF-α, -sunitynib, -pazopanib			
					-temsylolimus			

Referencja	Kraj/Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Klasyfikacja raka i rokowanie	Zalecane leki/ substancje		
					I linia	II linia	III linia
[39]	Europa	EAU	2018	jasnokomórkowy z przerzutami, rokowanie według IMDC: korzystne	-sunitynib, -pazopanib*	-kabozantynib po terapii ukierunkowanej na VEGF, -w przypadku braku możliwości stosowania niwololumabu lub kabozantynibu, opcjonalnie: aksytynib lub ewerolimus lub lenwatinib+ewerolimus, -terapia VEGF-TKI wobec chorych opornych na leczenie niwololumabem+ipilimumabem,	zalecenia II linii mogą być również stosowane w III linii terapii, dodatkowo, w kolejnych liniach leczenia zalecane jest sekwencyjne stosowanie terapii celowanych
				jasnokomórkowy z przerzutami, rokowanie według IMDC: pośrednie, niekorzystne	-ipilimumab+niwololumab -kabozantynib*		
[41]	Europa	EORTC-GU	2009	rokowanie według MSKCC: korzystne, pośrednie	-sunitynib, -bewacyzumab+INF, -w przypadku nietolerancji powyższych leków cytokinów – wysokie dawki IL-2 lub sorafenib	po terapii cytokinami: -sorafenib, -opcjonalnie sunitynib  po terapii anty-VEGF: -ewerolimus	
				rokowanie według MSKCC: niekorzystne	-temsyrrolimus, -opcjonalnie sunitynib		
[42]- [43]	Europa	ESMO	2016 / 2017	jasnokomórkowy, rokowanie według MSKCC: korzystne, pośrednie	-sunitynib, -bewacyzumab+INF, -pazopanib  opcjonalnie: – wysokie dawki IL-2, -sorafenib, -bewacyzumab+ niska dawka INF	po terapii cytokinami: -aksytynib, -sorafenib, -pazopanib  opcjonalnie: -sunitynib  po terapii TKI -niwololumab, - kabozantynib  opcjonalnie: -aksytynib, -ewerolimus, -sorafenib	po terapii dwoma TKI: -niwololumab, - kabozantynib  opcjonalnie: -ewerolimus  po terapii TKI i mTOR: -sorafenib, -niwololumab, - kabozantynib  opcjonalnie: -inne TKI, -re-terapia  po terapii TKI/ niwololumabem: - kabozantynib
				jasnokomórkowy, rokowanie według MSKCC: niekorzystne	-temsyrrolimus  opcjonalnie: -sunitynib, -sorafenib, -pazopanib		

Referencja	Kraj/Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Klasyfikacja raka i rokowanie	Zalecane leki/ substancje		
					I linia	II linia	III linia
							opcjonalnie: -aktywny, -ewerolimus  po terapii TKI/ kabozyntynibem  opcjonalnie: -aktywny, -ewerolimus
[123]	Europa	ESMO	planowane na koniec roku 2018	-	<b>tiwozanib</b> będzie zalecany w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokórkowego	-	-
[44]- [52], [132]	Wielka Brytania	NICE**	2009-2018	rak nerkowokórkowy	-sunitynib -pazopanib, <b>-tiwozanib</b> , -kabozyntynib (w grupie pacjentów pośredniego i niekorzystnego ryzyka)	-niwolumab  po terapii ukierunkowanej na VEGF: - kabozyntynib, -lenwatyntynib+ewerolimus, -ewerolimus  po terapii TKI/cytokinami: -aktywny	-
[53]	Hiszpania	SOGG	2014	rokowanie według MSKCC: korzystne, pośrednie  rokowanie według MSKCC: niekorzystne	-sunitynib -pazopanib  opcjonalnie: -bewacyzumab+INF- $\alpha$  -tamsyrolimus  opcjonalnie: -sunitynib	po terapii TKI: sekwencyjne podawanie alternatywnych leków celowanych (TKI lub mTOR) -aktywny, -sorafenib  (stosowanie inhibitorów mTOR rekomendowane po dwukrotnej terapii TKI lub nietolerancji TKI) -ewerolimus	-

Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD)

Referencja	Kraj/Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Klasyfikacja raka i rokowanie	Zalecane leki/ substancje		
					I linia	II linia	III linia
[141]	Hiszpania	SEOM	2014	jasnokomórkowy, rokowanie według MSKCC: korzystne, pośrednie	-sunitynib -bewacyzumab/ INF -pazopanib opcjonalnie: -soraferenib, -wysokie dawki IL-2 -temsyrolimus	po terapii cytokinami: -soraferenib, -pazopanib, -sunitynib  po terapii TKI: -aktytynib, -ewerolimus, -opcjonalnie soraferenib	-
				jasnokomórkowy, rokowanie według MSKCC: niekorzystne	opcjonalnie: -sunitynib, -soraferenib	po terapii mTOR: sunitynib	
[54]	Świat	NCCN	2019	jasnokomórkowy, rokowanie: korzystne	-pazopanib -sunitynib  opcjonalnie: -ipilimumab+niwolumab, - kabozantynib	- kabozantynib -niwolumab, -ipilimumab+niwolumab,  opcjonalnie: -aktytynib, -lenwatynib + ewerolimus, -ewerolimus, -ipilimumab+niwolumab, -pazopanib, -sunitynib	
				jasnokomórkowy, rokowanie: pośrednie, niekorzystne	w wybranych przypadkach: -aktywny nadzór, -aktytynib, -bewacyzumab+INF- $\alpha$ , -wysokie dawki IL-2 -ipilimumab+niwolumab, - kabozantynib	w wybranych przypadkach: -aktytynib, -pazopanib -sunitynib	w wybranych przypadkach: -bewacyzumab, -soraferenib, -wysokie dawki IL-2, -temsyrolimus

2.7. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Referencja	Kraj/Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Klasyfikacja raka i rokowanie	Zalecane leki/ substancje		
					I linia	II linia	III linia
[55]	USA	NIH	2018	rak nerkowokomórkowy	-temsyrolimus, -sunitynib, -pazopanib -bewacyzumab z/bez INF- $\alpha$ , -INF- $\alpha$ , -IL-2	-niwolumab lub kabozantynib (po wcześniejszym leczeniu sunitynibem, pazopanibem, sorafenibem i/lub aktytynibem), -aktytynib, -aktytynib, -ewerolimus (po wcześniejszym leczeniu sunitynibem i/lub sorafenibem), -sorafenib	-
[56]- [59]	Kanada	CCO	2013 i 2017	rokowanie: korzystne, pośrednie	-sunitynib, -pazopanib opcjonalnie, w przypadku braku możliwości zastosowania terapii anty-VEGF -IFN- $\alpha$	-niwolumab (po niepowodzeniu terapii VEGF TKI), -ewerolimus (po niepowodzeniu terapii VEGF TKI), - kabozantynib (po niepowodzeniu terapii VEGF), -aktytynib (w leczeniu II linii), - sorafenib (u chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem, po wcześniejszej terapii cytokinami)	
[60]	Kanada	CKCF	2017	rokowanie: jasnokomórkowy, korzystne, pośrednie	-sunitynib, -pazopanib -bewacyzumab + INF	po terapii cytokinami: -sorafenib, -pazopanib, -aktytynib opcjonalnie: -sunitynib, -bewacyzumab + INF po terapii ukierunkowanej wobec VEGF lub mTOR: -niwolumab, -aktytynib, -kabozantynib, -ewerolimus	
				rokowanie: jasnokomórkowy, korzystne	opcjonalnie: -sunitynib, -pazopanib -bewacyzumab + INF		



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Klasyfikacja raka i rokowanie	Zalecane leki/ substancje		
					I linia	II linia	III linia
[61]	Kanada	AHS	2017	<p>rokowanie według MSKCC: korzystne, pośrednie</p> <p>rokowanie według MSKCC: niekorzystne</p>	<p>-sunitynib, -pazopanib</p> <p>-temsyrolimus</p>	<p>opcjonalnie: terapia niestosowanym wcześniej lekiem celowanym lub lenwatinib+ewerolimus</p> <p>-aktytynib</p> <p>po terapii cytokinami: -sunitynib, -sorafenib</p> <p>po terapii antyangiogennej: -niwolumab, -kabozantynib,</p> <p>po terapii TKI (sunitynibem, sorafenibem lub obydwooma lekami): -ewerolimus</p>	-
[63]	Świat	Panel ekspertów	2017	jasnokomórkowy	-	<p>obecnie stosowane opcje: - ewerolimus, -aktytynib, -niwolumab, -terapia innym niż w I linii TKI</p> <p>przewidywane w przyszłości opcje: -niwolumab, -kabozantynib</p>	-
[62]	Belgia	KCE	2015	<p>jasnokomórkowy, rokowanie według MSKCC: korzystne, pośrednie</p> <p>jasnokomórkowy, rokowanie według MSKCC: niekorzystne</p>	<p>-sunitynib, -pazopanib</p> <p>-temsyrolimus</p>	<p>-bewacyzumab + INF</p> <p>po terapii cytokinami: -sunitynib, -pazopanib, -sorafenib</p> <p>po terapii anti-VEGF lub cytokinami: - ewerolimus, -aktytynib</p>	<p>- ewerolimus, -sorafenib</p>

## 2.7. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

^ w poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące raka jasнокomórkowego, z uwagi na fakt, że kryterium włączenia do programu lekowego, w ramach którego potencjalnie ma być refundowana technologia wnioskowana, jest potwierdzone rozpoznanie jasнокomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerki i mieszanego raka nerki (powyżej 60% tkanka) komponentem jasнокomórkowym.

\* **wytyczne nie rekomendują:** stosowania tivozanibu w leczeniu I linii pacjentów z rakiem jasнокomórkowym (sila rekomendacji: słaba), bewacyzumabu+interferonu- $\alpha$  w leczeniu I linii pacjentów z rakiem jasнокomórkowym i rokowaniu według IMDC korzystnym i pośrednim, temsrolimusu w leczeniu I linii pacjentów z rakiem jasнокomórkowym i rokowaniu według IMDC niekorzystnym oraz sorafenibu jako leczenia I lub II linii wobec chorych z rakiem nerki. \*\*-wytyczne NICE dotyczą oceny pojedynczych leków i opierają się również na ocenie farmakoekonomicznej.

INF – interferon; IL – interleukina; IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*); MSKCC – model prognostyczny służący ocenie rokowania pacjentów z rakiem nerki i mieszanego raka nerki; serynowo-treoninowa; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyńniowego; mTOR – kinaza białkowa

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wykonanie nefrektomii w przypadku choroby zlokalizowanej oraz w przypadku choroby zaawansowanej/przerzutowej (jeśli nie ma do niej przeciwwskazań). Większość chorych z uogólnionym nowotworem wymaga również leczenia systemowego.

Terapia wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym uzależniona jest od rokowania – w przypadku chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem zalecana jest immunoterapia (bewazyzumab+interferon- $\alpha$ ) lub stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), takich jak: sunitynib, pazopanib, sorafenib. W grupie chorych z niekorzystnym rokowaniem zalecane jest stosowanie temsyrolimusu [4], [5], [41], [42], [53], [55], [56]-[59], [60], [61], [62], [141]. Według najnowszych wytycznych z 2018 roku, u chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem zaleca się stosowanie terapii łączonej ipilimumabem z niwolumabem [39], [54] lub kabozantynibu [132]. Jedynie brytyjska NICE zaleca stosowanie tiwozanibu w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, jednak brak uwzględnienia interwencji wnioskowanej w zidentyfikowanych wytycznych spowodowany jest faktem, że tiwozanib uzyskał oficjalne dopuszczenie do obrotu decyzją Komisji Europejskiej w analizowanym wskazaniu dopiero w sierpniu 2017 roku [26]. Zgodnie z najnowszymi danymi, tiwozanib będzie rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w wytycznych ESMO z 2018 roku [123].

Leczenie kolejnej linii uzależnione jest od stosowanej wcześniej terapii. Wobec chorych leczonych cytokinami zaleca się stosowanie aksytynibu, sorafenibu, pazopanibu oraz sunitynibu. Po wcześniejszej terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych można zastosować leczenie z wykorzystaniem innego niż wcześniej stosowany TKI, leki ukierunkowane na hamowanie PD-1 lub szlaku mTOR [4], [5], [41], [42], [53], [55], [56]-[59], [63], [62], [141]. Jeśli u chorego konieczne jest leczenie po wcześniejszej terapii ukierunkowanej na mTOR, zaleca się stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, natomiast u pacjentów poddanych wcześniej leczeniu niwolumabem+ipilimumabem strategią leczenia jest terapia ukierunkowana na VEGF. Jedną z opcji leczenia II i dalszej linii jest stosowanie terapii łączonej lenwatynib + ewerolimus [39], [54], [60], [61].

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie tiwozanibu (tiwozanibu chlorowodorek jednowodny, produkt leczniczy Fotivda®, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii

zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [3].

Tiwozanib (Fotivda®) został oficjalnie dopuszczony do obrotu decyzją Komisji Europejskiej w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w sierpniu 2017 roku [26]. Jak dotąd (maj 2019) tiwozanib nie został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [27].

Tiwozanib silnie i selektywnie blokuje wszystkie 3 receptory naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR), a w badaniach *in vitro* stwierdzono, że blokuje indukowane przez VEGF reakcje biochemiczne i biologiczne, w tym wywołaną przez ligand VEGF fosforylację wszystkich trzech VEGFR 1, 2 i 3, a także proliferację ludzkich komórek śródbłonka. VEGF stanowi silny czynnik aktywacji mitogenezy, odgrywający kluczową rolę w angiogenezie oraz przepuszczalności naczyniowej tkanek nowotworowych. Poprzez zablokowanie aktywacji VEGFR wywoływanej przez VEGF, tiwozanib hamuje angiogenezę i przepuszczalność naczyniową tkanek nowotworowych, co w badaniach *in vivo* prowadziło do hamowania wzrostu guza [3].

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie AV-951-09-301 (TIVO-1), do którego włączono 517 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym wcześniej nieleczonych lub leczonych z zastosowaniem immunoterapii, chemioterapii lub terapii hormonalnej, wykazano [REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie produktem leczniczym Fotivda® powinno odbywać się pod nadzorem lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania leczenia przeciwnowotworowego [3].

Fotivda® (tiwozanib) jest dostępny w postaci kapsułek twardych w dawkach 890 µg i 1340 µg [3].

Zalecana dawka tiwozanibu wynosi 1340 µg raz na dobę przez 21 dni, po czym należy zrobić przerwę wynoszącą 7 dni aby zakończyć jeden pełny cykl leczenia trwający 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [3].

Produkt Fotivda® (tiwozanib) powinien być podawany doustnie, z posiłkami lub bez posiłków. Należy połknąć kapsułkę w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać kapsułek. Nie należy stosować więcej niż jednej dawki produktu Fotivda® na dobę [3].

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Fotivda® oraz leków wybranych na komparatory znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji. 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. Na wstępnym etapie wyboru

komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.: wykaz świadczeń gwarantowanych, analiza rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej, konsultacje z ekspertami klinicznymi oraz rejestry. Dodatkowo, zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1].

Produkt leczniczy Fotivda® (tiwozanib) wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny [3].

Najnowsze światowe, europejskie i amerykańskie rekomendacje EAU [39], ESMO [42], NCCN [54] i NIH [55] z lat 2016-2018, jak również polskie wytyczne z lat 2013/2014 [4], [5] zalecają w terapii chorych wcześniej nieleczonych stosowanie sunitynibu, pazopanibu lub opcjonalnie sorafenibu wobec chorych z korzystnym /pośrednim rokowaniem oraz temsyrolimusu w grupie chorych z niekorzystnym rokowaniem. Najnowsze wytyczne z 2018 roku wskazują również na możliwość stosowania terapii łączonej ipilimumabem i niwolumabem [39], [54] lub kabozantynibem [132], w grupie chorych pośredniego i niekorzystnego ryzyka. Po niepowodzeniu terapii cytokinami zalecane są inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) - aksytynib, sorafenib, pazopanib, sunitynib [4], [5], [41], [42], [59], [60], [61], [62], [141].

Przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej. Obecnie w terapii raka nerki obowiązuje program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach którego finansowanych jest 8 substancji czynnych: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, temsyrolimus, kabozantynib, niwolumab [8]:

- w leczeniu początkowym refundowane są sunitynib [16] i pazopanib [17] (w grupie pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem w skali MSKCC) oraz temsyrolimus [18] (w grupie pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w skali MSKCC), zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla tych leków;
- w terapii raka nerki po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z zastosowaniem cytokin refundowane są: sorafenib [19], pazopanib [17], aksytynib [20], zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami;
- ewerolimus [21], kabozantynib [23] i niwolumab [24], zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, refundowane są jedynie po niepowodzeniu terapii ukierunkowanej na VEGF, a więc w populacji pacjentów niezgodnej z wnioskowaną dla tiwozanibu, którą stanowią chorzy bez wcześniejszej

inhibicji szlaku VEGFR [3], w związku z czym powyższe substancje zostały wykluczone z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji [3].

[REDACTED]

Produkt leczniczy Fotivda® (tivozanib) wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR, z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny. **W ramach obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego, obydwie powyższe populacje chorych klasyfikowane są jako pacjenci leczenia I linią terapii celowanej.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, najlepszymi poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS),
  - czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS),
  - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR),
  - ocena odpowiedzi na leczenie wg. kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*),
  - konieczność i rodzaj stosowanej kolejnej terapii w leczeniu raka nerkowokomórkowego,
  - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.



Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW**

### **6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

Do chwili obecnej (maj 2019) Rada Konsultacyjna oraz Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie wydały żadnych stanowisk dotyczących finansowania ze środków publicznych tiwozanibu w analizowanym wskazaniu. Prezes AOTMiT również nie wydał żadnych rekomendacji w tej sprawie [82].

W roku 2008 Rada Konsultacyjna przy AOTMiT nie rekomendowała finansowania ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami [143]. Pozytywna rekomendacja Rady Konsultacyjnej dla sunitynibu refundowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia została wydana w roku 2009 [144]. W dniu 27 czerwca 2011 roku, zarówno Rada Konsultacyjna jak również Prezes AOTMiT wydali pozytywne decyzje dotyczące zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego [83].

W roku 2008 Rada Konsultacyjna przy AOTMiT nie rekomendowała finansowania ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki [145]. W roku 2009 zarówno Rada Konsultacyjna jak również Prezes AOTMiT nie rekomendowali zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego”. W dniu 27 czerwca 2011 zarówno Rada Konsultacyjna jak również Prezes AOTMiT wydali pozytywne decyzje dotyczące zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia

chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania [84].

W roku 2011 Rada Konsultacyjna przy AOTMiT oraz Prezes AOTMiT wydali negatywne rekomendacje dotyczące zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego [85]. W dniu 30 października 2012 roku Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT nie rekomendowali finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient® (pazopanib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”, uznali jednak za zasadne finansowanie produktu leczniczego Votrient® (pazopanib) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach I linii leczenia oraz II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami [86].

## **6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (tiwozanib, produkt leczniczy Fotivda®) i komparatorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib). Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Ocena interwencja wnioskowana – tivozanib (produkt leczniczy Fotivda®) oraz komparatory - sunitynib, pazopanib, sorafenib, w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych (stan na maj 2019)\*.**

Agencja HTA	Substancja czynna	Data	Populacja	Rekomendacja	
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	tivozanib	marzec 2019**	Wskazanie zgodne z zarejestrowanym.	Brak rekomendacji [87].	
	sunitynib	marzec 2008	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.	Negatywna rekomendacja [88].	
		lipiec 2008	Pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, w IV stadium choroby, rokowaniem korzystnym /pośrednim i stanem sprawności w skali WHO wynoszącym 2 lub mniej, rozpoczynający terapię raka nerki.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [89].	
	pazopanib	lipiec 2010	Pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, w IV stadium choroby, z korzystnym lub pośrednim rokowaniem i stanem sprawności w skali WHO wynoszącym 2 lub mniej, rozpoczynający terapię raka nerki.	Negatywna rekomendacja [90].	
		marzec 2012		<b>Pozytywna rekomendacja</b> [91].	
	sorafenib	listopad 2006	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym i stanem sprawności w skali WHO wynoszącym 2 lub mniej, rozpoczynający terapię raka nerki.	Negatywna rekomendacja [92].	
		marzec 2008		Negatywna rekomendacja [93].	
		listopad 2012	Pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym, w IV stadium choroby, leczeni II linią terapii.	Negatywna rekomendacja [94].	
		listopad 2013		Negatywna rekomendacja [95].	
		listopad 2014	Pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, w IV stadium choroby, leczeni II linią terapii.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [96].	
	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	tivozanib	maj 2019	Wskazanie zgodne z zarejestrowanym.	Brak rekomendacji [97].
		sunitynib	kwiecień 2007	Pacjenci z jasnokomórkowym, przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem cytokin lub u chorych którzy nie tolerują takiej terapii.	Negatywna rekomendacja [98].
pazopanib		styczeń 2012	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie tolerują stosowanego leczenia sunitynibem.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [99].	
		sierpień 2013	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 0-1, leczeni I linią terapii.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [100].	
sorafenib		luty 2007	Pacjenci z jasnokomórkowym, zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem cytokiny lub niekwalifikujący się do takiej terapii.	Negatywna rekomendacja [101].	
tivozanib		21 marca 2018	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniejszej nieleczeni (I linia terapii).	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [44].	
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	sunitynib	25 marca 2009	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni w ramach I linii terapii, kwalifikujący się do immunoterapii oraz ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 0-1.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [49].	
		26 sierpnia 2009	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni II linią terapii.	Negatywna rekomendacja [48].	
	pazopanib	23 lutego 2011	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, wcześniejszej nieleczeni cytokinami (I linia terapii) oraz ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 0-1.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [52].	

6.2. Oceniana interwencja wnioskowana i komparatory w świetle rekomendacji Światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych

Agencja HTA	Substancja czynna	Data	Populacja	Rekomendacja
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	sorafenib	26 sierpnia 2009	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I lub II linią terapii.	Negatywna rekomendacja [48].
	tiwozanib	13 lipca 2017	Wskazanie zgodne z zarejestrowanym.	Brak rekomendacji [102], z uwagi na wydanie rekomendacji NICE w analizowanym wskazaniu [44].
	sunitynib	29 sierpnia 2007	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii.	Negatywna rekomendacja [103], zastąpiona w roku 2009 pozytywną rekomendacją NICE (dodatkowym kryterium był stan sprawności ECOG 0-1 oraz kwalifikacja do immunoterapii) [49].
	pazopanib	1 marca 2010	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w leczeniu I linii oraz otrzymujący wcześniej terapię cytokinami.	Brak rekomendacji [104], z uwagi na wydanie rekomendacji NICE w analizowanym wskazaniu [52].
	sorafenib	29 czerwca 2007	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem interferonu alfa lub IL-2 lub niekwalifikujący się do leczenia IFN- $\alpha$ /IL-2.	Negatywna rekomendacja [105], zastąpiona w roku 2009 negatywną rekomendacją NICE (dotyczącą leczenia I i II linii zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego) [48].
	tiwozanib	8 czerwca 2018	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia cytokiną.	<b>Pozytywna rekomendacja [106].</b>
	sunitynib	12 stycznia 2007	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem interferonu alfa lub IL-2.	Negatywna rekomendacja [107].
	sunitynib	8 czerwca 2007	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii.	Negatywna rekomendacja [108].
	pazopanib	4 lutego 2011	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii (ograniczenie: rekomendacja nie dotyczy chorych otrzymujących wcześniej leczenie cytokinami).	<b>Pozytywna rekomendacja [109].</b>
	sorafenib	6 października 2006	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem interferonu alfa lub IL-2 lub niekwalifikujący się do leczenia IFN- $\alpha$ /IL-2.	Negatywna rekomendacja [110].

Agencja HTA	Substancja czynna	Data	Populacja	Rekomendacja
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	tivozanib	7 listopada 2018	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia cytokiną.	Negatywna rekomendacja [133].
	sunitynib	20 września 2006	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa lub interleukiną-2.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [112].
		23 maja 2007	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [113].
		16 grudnia 2015	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.	<b>Utrzymanie rekomendacji</b> [114].
	pazopanib	2 lutego 2011	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia cytokiną.	Negatywna rekomendacja [115].
		26 czerwca 2013	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [116].
			Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni II linią terapii (po niepowodzeniu leczenia cytokiną).	Negatywna rekomendacja [116].
		wrzesień 2015	Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni I linią terapii.	<b>Utrzymanie rekomendacji</b> [117].
	sorafenib	6 września 2006	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, leczeni II linią terapii po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa lub interleukiną-2 lub niekwalifikujący się do tej terapii.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [118].
	<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</b>	tivozanib	19 kwietnia 2018/ 22 maja 2018	Wskazanie zgodne z zarejestrowanym.
sunitynib		17 września 2009	Pacjenci z zaawansowanym/ przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [121].
sorafenib		10 grudnia 2018	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.	Brak rekomendacji [122].
pazopanib				

\*w poniższej tabeli terapia I linii oznacza brak stosowania wcześniejszego leczenia raka nerki, terapia II linii wcześniejsze leczenie (np. z zastosowaniem cytokin); \*\*data aktualizacji strony. ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; INF-α - interferon alfa; IL-2 - interleukina 2; VEGF - czynnik wzrostu śródbłonki naczyń; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia.

Poniżej podsumowano najnowsze wytyczne wydane przez poszczególne agencje HTA dla wnioskowanej technologii i komparatorów.

### **Tiwozanib**

Tiwozanib uzyskał jak dotąd pozytywną rekomendację brytyjskiego NICE (w odniesieniu do terapii pacjentów wcześniej nieleczonych) [44] (rekomendacja NICE jest akceptowana przez walijską AWMSG [102]), jak również niemieckiego G-BA we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym [119], [120]. W czerwcu 2018 roku tiwozanib uzyskał pozytywną rekomendację szkockiej SMC [106]. Francuska Agencja HAS wydała negatywną opinię dotyczącą finansowania tiwozanibu w leczeniu pacjentów w zarejestrowanym wskazaniu [133]. Pozostałe światowe agencje HTA nie rozpatrywały stosowania tiwozanibu we wnioskowanym wskazaniu.

### **Sunitynib**

Sunitynib jest obecnie rekomendowany w leczeniu I linii przez PBAC [89], NICE [49]/ AWMSG [103] oraz przez G-BA w leczeniu zaawansowanego/ przerzutowego RNK [121]. HAS rekomenduje jego stosowanie zarówno w leczeniu II linii [112], jak również w terapii zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego ogółem (a więc również w I linii) [112]-[114]. Negatywną rekomendację dotyczącą stosowania sunitynibu w leczeniu II linii po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem cytokin/ immunoterapii wydały CADHT [98] oraz NICE [48]. Szkocka SMC nie rekomenduje sunitynibu zarówno w leczeniu I jak i II linii (po immunoterapii) [107], [108].

### **Pazopanib**

Pazopanib uzyskał pozytywną rekomendację PBAC [91], CADHT [100], NICE [52]/AWMSG [104], SMC [109] i HAS [116] w leczeniu I linii, oraz u chorych nietolerujących leczenia sunitynibem (CADHT) [99]. Zarówno SMC [109] jak i HAS [116] nie rekomendują jego stosowania w II linii terapii (po niepowodzeniu leczenia cytokinami).

### **Sorafenib**

Sorafenib jest obecnie rekomendowany przez G-Ba w leczeniu zaawansowanego/ przerzutowego RNK [121] oraz w leczeniu II linii przez PBAC [96] oraz HAS (pacjenci po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa lub interleukiną-2 lub niekwalifikujący się do tej terapii) [118]. Negatywne rekomendacje dla sorafenibu wydały dla leczenia I linii: NICE [48], PBAC [93]; dla leczenia II linii (po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem cytokiny) NICE [48]/ AWMSG [105], CADHT [101] i SMC [110]

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isip.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20120000388&type=2>, grudzień 2018.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>, maj 2019.
- [3] Charakterystyka produktu leczniczego Fotivda®.
- [4] Stelmach A, Potemski P, Borówka A i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013. Nowotwory układu moczowo-płciowego.
- [5] Stec R, Tomczak P, Bodnar L i wsp. Okrągły stół 2013: zalecenia terapeutyczne w leczeniu systemowym rozlanego raka nerkowokomórkowego. Nowotwory. Journal of Oncology. 2014; 64(5): 443–453.
- [6] Interna Szczeklika 2014 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Praca zbiorowa. Kraków 2014.
- [7] <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/182168,podsumowanie-aktualnych-wytycznych-european-association-of-urology-eau-dotyczaczych-postepowania-w-przypadku-raka-nerki-2017>, maj 2019
- [8] <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wyказu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>, styczeń 2019.
- [9] Młot B, Szczylik C, Rzepecki P. Seeking new prognostic and predictive factors in patients with metastatic renal cell carcinoma – apoptosis regulating factors. Współczesna Onkol. 2012;16 (1):90–93.
- [10] Wysocki P, Żołnierek J, Krzemieniecki K i wsp. Rak nerkowokomórkowy — aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2011;7(3):113–118.
- [11] Wysocki P, Krzemieniecki K, Drosik K i wsp. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2010;6(4):143–152.
- [12] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision. WHO. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C64-C68>, maj 2019
- [13] <http://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/152924,rak-nerki-podsumowanie-aktualnych-wytycznych-esmo-cz-1-wprowadzenie-epidemiologia-diagnostyka-klasyfikacja.html>, maj 2019
- [14] <http://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/152927,rak-nerki-podsumowanie-aktualnych-wytycznych-esmo-cz-2-leczenie>, maj 2019
- [15] <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?2444>, maj 2019
- [16] Charakterystyka produktu leczniczego Sutent®.
- [17] Charakterystyka produktu leczniczego Votrient®.
- [18] Charakterystyka produktu leczniczego Torisel®.
- [19] Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar®.
- [20] Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta®.
- [21] Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy®.
- [22] Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor®.
- [23] Charakterystyka produktu leczniczego Cabometyx®.
- [24] Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo®.
- [25] Motzer RJ, Nosov D, Eisen T i wsp. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(30):3791-3799.
- [26] [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138483/dec\\_138483\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138483/dec_138483_pl.pdf), maj 2019.
- [27] <https://www.drugs.com/history/tivozanib.html>, maj 2019.
- [28] <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?2441>, maj 2019.

- [29] Szczylik C, Wcislo G i wsp. Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010: 123-130.
- [30] Kwias Z, Antczak A, Cieślowski W i wsp. Nowotwory nerek. Współczesna onkologia. 2002; 6(9):620-626.
- [31] Terapeutyczne programy zdrowotne 2012. Leczenie raka nerki.
- [32] American Cancer Society (ACS). Cancer Facts and Figures. 2018.
- [33] Srigley JR, Delahunt B, Eble JN i wsp. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-1489.
- [34] Tsui KH, Shvarts O, Smith RB i wsp. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol. 2000; 163(4):1090-1095.
- [35] Sulik M. Histopatologia raka nerek. Urologia Polska. 2001/54/3. <http://www.urologiapolska.pl/artykul.php?2514>, maj 2019.
- [36] <http://www.kua.in/TNM%20Classification%208th%20edition%202017.pdf>, maj 2019.
- [37] Wittekind B.J, C. Compton CC, Sobin LH (eds). A Commentary on Uniform Use. 4th edition. B.J. Wittekind, C Compton CC, Sobin LH (eds). 2012, Wiley-Blackwell, maj 2019.
- [38] Moch, H, Cubilla AI, Humphrey PA i wsp. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016. 70(1): 93-105.
- [39] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Renal cell carcinoma. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, maj 2019
- [40]
- [41] De Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H i wsp. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. European Journal Of Cancer. 2009; 45:765-773.
- [42] Escudier B, Porta C, Schmidinger M i wsp. on behalf of ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO follow-up. Annals of Oncology 2016; 27(suppl 5):v58-v68.
- [43] <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma/eUpdate-Renal-Cell-Carcinoma-Treatment-Recommendations>, maj 2019.
- [44] National Institute for Health and Clinical Excellence. Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 21 March 2018.
- [45] National Institute for Health and Clinical Excellence. Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 24 January 2018.
- [46] National Institute for Health and Clinical Excellence. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 9 August 2017.
- [47] National Institute for Health and Clinical Excellence. Everolimus for advanced renal cell carcinoma after previous treatment. Technology appraisal guidance. 22 February 2017.
- [48] National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 26 August 2009.
- [49] National Institute for Health and Clinical Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 25 March 2009.
- [50] National Institute for Health and Clinical Excellence. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 23 November 2016. Last updated: 07 November 2017.
- [51] National Institute for Health and Clinical Excellence. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Technology appraisal guidance. 25 February 2015.
- [52] National Institute for Health and Clinical Excellence. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 23 February 2011. Last updated: August 2013.
- [53] del Muro XG, Gallardo E, Carbonero IG i wsp. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73:1095–1107.
- [54] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 2.2019.



- [55] National Cancer Institute (NIH). Renal Cell Cancer Treatment – Health Professional Version. Updated November 15, 2018. <https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq>, maj 2019
- [56] Hotte S, Waldron T, Bjarnason G. The use of inhibitors of angiogenesis in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: guideline recommendations. Cancer Care Ontario 2009, updated December 2013.
- [57] Canil C, Hotte S, Mayhew L. A i wsp. Interferon-alfa in the Treatment of Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Guideline Recommendations. Cancer Care Ontario 2010, updated April 2013.
- [58] Hotte S, Winquist E, Tey R. Interleukin-2 in the treatment of patients with unresectable or metastatic renal cell cancer. Cancer Care Ontario 2011, updated 2013.
- [59] Hotte S, Brown J, Canil C i wsp. The Use of Targeted Therapies in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Updated Guideline 2017. Cancer Care Ontario, May 2017.
- [60] Reaume N, Basappa N, Wood L i wsp. on behalf of the Kidney Cancer Research Network of Canada. Management of advanced kidney cancer: Canadian Cancer Forum (CKCF) consensus update 2017. Can Urol Assoc J 2017;11(10):310-320.
- [61] Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline GU-003. version 7. Renal cell carcinoma. November 2017.
- [62] Benahmed N, Robays J, Stordeur S i wsp. Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 253. D/2015/10.273/86.
- [63] Rothermundt C, von Rappard J, Eisen T i wsp. Second-line treatment for metastatic clear cell renal cell cancer: experts' consensus algorithms. World J Urol. 2017;35(4):641-648.
- [64] Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2017.
- [65] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R i wsp. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5): E359-386.
- [66] <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-nerki-c67/>, maj 2019
- [67] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl), maj 2019
- [68] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl), maj 2019
- [69] <http://www.eurocare.it/Database/tabid/77/Default.aspx>, maj 2019
- [70] <http://www.eurocare.it/LinkClick.aspx?fileticket=5YR6JEglZQY%3D&tabid=61>, maj 2019
- [71] Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg. 2004;93(2):88-96.
- [72] <http://www.wco.pl/zb/?m=2&id=11>, maj 2019
- [73] EAU. Informacje dla pacjentów – rak nerki miejscowo zaawansowany.
- [74] EAU. Informacje dla pacjentów – pytania i odpowiedzi na temat raka nerki.
- [75] Zyśk R, Wójcik-Klikiewicz B. Rak nerkowokomórkowy – wyniki leczenia i skutki ekonomiczne wobec refundacyjnych możliwości w Polsce. Nowotwory Journal of Oncology. 2013; 63(3):241-249.
- [76] Mantovani LG, Morsanutto A, Tosolini F. The burden of renal cell cancer: A retrospective longitudinal study on occurrence, outcomes and cost using an administrative claims database. EJC Supplements. 2008;6:46-51.
- [77] Soerensen AV, Donskov F, Kjellberg J i wsp. Health economic changes as a result of implementation of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: national results from DARENCA study 2. Eur Urol. 2015;68(3):516-522.
- [78] Chen SC, Kuo PL. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci. 2016 Jun 22;17(6). pii: E987.
- [79] Harding G, Cella D, Robinson D Jr i wsp. Symptom burden among patients with renal cell carcinoma (RCC): content for a symptom index. Health Qual Life Outcomes. 2007 ;5:34.
- [80] EAU. Informacje dla pacjentów – diagnostyka i klasyfikacja raka nerki.
- [81] <http://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneytumormalignantnucleargrading.html>, maj 2019
- [82] <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=tivozanib&searchphrase=all&Itemid=5111>, maj 2019.
- [83] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=432>, maj 2019
- [84] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=434>, maj 2019

- [85] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://www.wold.aotm.gov.pl/index.php?id=433>, maj 2019
- [86] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/195-072-2012-zlc>, maj 2019
- [87] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#R>, maj 2019.
- [88] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg (base), Sutent<sup>®</sup>. March 2008.
- [89] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg (base), Sutent<sup>®</sup>. July 2008.
- [90] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Pazopanib, tablets, 200 mg and 400 mg (as hydrochloride), Votrient<sup>®</sup>. July 2010.
- [91] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Pazopanib, tablets, 200 mg and 400 mg (as hydrochloride), Votrient<sup>®</sup>. March 2012.
- [92] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Sorafenib tosylate, tablet, 200 mg (base), Nexavar<sup>®</sup>. November 2006.
- [93] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Sorafenib tosylate, tablet, 200 mg (base), Nexavar<sup>®</sup>. March 2008.
- [94] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Sorafenib, tablet, 200 mg (as tosylate), Nexavar<sup>®</sup>. November 2012.
- [95] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Sorafenib, tablet, 200 mg, Nexavar<sup>®</sup>. November 2013.
- [96] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Sorafenib Tablet; 200 mg; Nexavar<sup>®</sup>; Bayer Australia Ltd. November 2014.
- [97] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/search?keywords=tivozanib>, maj 2019.
- [98] CEDAC final recommendation on reconsideration. Sunitinib malate (Sutent Resubmission). 2007.
- [99] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR expert review committee (pERC) final recommendation. Final recommendation for pazopanib hydrochloride (Votrient) for metastatic renal cell carcinoma. 2012.
- [100] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR expert review committee (pERC) final recommendation. Final recommendation for pazopanib hydrochloride (Votrient). Resubmission for metastatic renal cell carcinoma. 2013.
- [101] CEDAC final recommendation on reconsideration. Sorafenib (Nexavar<sup>®</sup> – Bayer Inc.). 2007.
- [102] All Wales Medicines Strategy Group. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1640>, maj 2019.
- [103] All Wales Medicines Strategy Group. Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) Advice No:0607 – August 2007.
- [104] All Wales Medicines Strategy Group. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/239>, maj 2019
- [105] All Wales Medicines Strategy Group. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/287>, maj 2019
- [106] Scottish Medicines Consortium. Tivozanib 890 micrograms and 1,340 micrograms hard capsules, (Fotivda<sup>®</sup>). 8 June 2018.
- [107] Scottish Medicines Consortium. Sunitinib 50 mg capsule (Sutent<sup>®</sup>). 12 January 2007.
- [108] Scottish Medicines Consortium. Sunitinib 12.5 mg, 25 mg, 50 mg capsules (Sutent<sup>®</sup>). 8 June 2007.
- [109] Scottish Medicines Consortium. Pazopanib 200mg, 400mg film-coated tablets (Votrient<sup>®</sup>) SMC No.(676/11). 04 February 2011.
- [110] Scottish Medicines Consortium. Sorafenib 200 mg tablets (Nexavar<sup>®</sup>). 6 October 2006.
- [111] Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/compte\\_rendu\\_ct\\_13062018.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/compte_rendu_ct_13062018.pdf), maj 2019
- [112] Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. 20 September 2006.
- [113] Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. 23 May 2007.
- [114] Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis. 16 Décembre 2015.
- [115] Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. 2 February 2011.
- [116] Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. 26 June 2013.

- [117] Haute Autorité de Santé. Brief summary of the Transparency Committee opinion. September 2015.
- [118] Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. 06 September 2006.
- [119] Gemeinsamer Bundesausschuss. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19\\_AM-RL-XII\\_Tivozanib\\_D-323\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_BAnz.pdf), maj 2019.
- [120] Gemeinsamer Bundesausschuss. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3357/2018-05-22\\_AM-RL-XII\\_Tivozanib-Therapiekosten\\_D323.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3357/2018-05-22_AM-RL-XII_Tivozanib-Therapiekosten_D323.pdf), maj 2019.
- [121] Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/879/>, maj 2019
- [122] Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/institution/sys/suche/?suchbegriff=Pazopanib>, maj 2019
- [123] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. <https://www.sbu.se/en/>
- [124] <https://www.kcsn.org.uk/tivozanib-expected-included-european-clinical-practice-guidelines-advanced-kidney-cancer/>, maj 2019
- [125] Szczylik C. Nowe spojrzenie na ocenę skuteczności terapii celowanych zaawansowanego raka nerki – kontrowersje. *OncoReview*. 2011; 1(1):29-38.
- [126] Lebwohl D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J*. 2009; 15(5): 386-394.
- [127] Pazdur R.: Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
- [128] Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®.
- [129] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I i wsp. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Sep 12. [Epub ahead of print].
- [131] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Opracowanie nr: OT.4320.14.2018.
- [132] National Institute for Health and Clinical Excellence. Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 3 October 2018.
- [133] Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis. 7 Novembre 2018.
- [134] Propozycja Programu lekowego dla tivozanibu.
- [135] Escudier B, Porta C, Eisen T i wsp. The role of tivozanib in advanced renal cell carcinoma therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Nov;18(11):1113-1124.
- [136] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2014;64(4):331-335.
- [137] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D i wsp. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–731.
- [138] Feinberg BA, Jolly P, Wang ST i wsp. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: evidence from US community oncology clinics. *Med Oncol*. 2012; 29(2): 786-794.
- [139] Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(11): 977-988.
- [140] Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB i wsp. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *J Med Econ* 2012; 15(6): 1139-1148.
- [141] Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro i wsp. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16:1043–1050.
- [142] Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form. May 2017. Tivozanib.
- [143] [http://www.aotm.gov.pl/www/wpcontent/uploads/2016/07/uchwala\\_rk\\_aotm\\_56\\_16\\_2008\\_sunitynib\\_Sutent.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wpcontent/uploads/2016/07/uchwala_rk_aotm_56_16_2008_sunitynib_Sutent.pdf), maj 2019
- [144] [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/07/stanowisko\\_rk\\_aotm\\_19\\_05\\_2009\\_sunitynib\\_Sutent.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/07/stanowisko_rk_aotm_19_05_2009_sunitynib_Sutent.pdf), maj 2019
- [145] <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/rekomendacje-stanowiska-i-opinie/rekomendacje-wydane-na-podstawie-zarzadzania-ministra-zdrowia-z-10-09-2009/2/>, maj 2019

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1. Propozycja zmian w programie leczenia raka nerki (ICD-10 C64) [133].	12
Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju raka nerkowokomórkowego [28].	15
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka nerkowokomórkowego [36], [37].	18
Tabela 4. Klasyfikacja złośliwości guzów zgodnie ze skalą Fuhrman [80].	19
Tabela 5. Klasyfikacja złośliwości histologicznej raka jasnokomórkowego i brodawkowego opracowana przez WHO/ISUP [38].	20
Tabela 6. Przeżycie specyficzne dla raka w zależności od rozpoznania histologicznego raka nerkowokomórkowego [39].	24
Tabela 7. Przeżycie specyficzne dla raka z uwzględnieniem stopnia zaawansowania raka nerkowokomórkowego [39].	24
Tabela 8. Przeżycie specyficzne dla raka w populacji chorych leczonych chirurgicznie w zależności od rozpoznania histologicznego raka nerkowokomórkowego [39].	24
Tabela 9. Przeżycie całkowite w raku nerkowokomórkowym z uwzględnieniem kategorii prognostycznych według IMDC [39], [41].	26
Tabela 10. Zachorowalność i śmiertelność spowodowana rakiem nerki (C64) w Polsce w 2015 roku [63].	28
Tabela 11. Rak nerki w Europie i w Polsce według danych z 2012/2015 roku z uwzględnieniem płci [63], [64].	28
Tabela 12. Liczba pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne i odsetek schematów leczenia w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” [66], [67].	31
Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C64-65 <sup>#</sup> (rak nerki) na świecie według danych z 2018 roku [128].	32
Tabela 14. Rak nerki na świecie według danych z 2012 roku z uwzględnieniem płci i regionu świata [64].	32
Tabela 15. Algorytm leczenia systemowego zaawansowanego RNK w oparciu o wytyczne EAU [39], ESMO [41], NCCN [53], NIH [54].	38
Tabela 16. Algorytm leczenia systemowego zaawansowanego RNK w oparciu o wytyczne EAU [39].	38
Tabela 17. Refundacja poszczególnych leków w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w zależności od poprzedniego leczenia farmakologicznego i rokowania w skali MSKCC [8].	40
Tabela 18. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących systemowego leczenia raka nerkowokomórkowego (grudzień 2018 rok)^.	44
Tabela 19. Ocena interwencji wnioskowana – tiwosanib (produkt leczniczy Fotivda <sup>®</sup> ) oraz komparatory - sunitynib, pazopanib, sorafenib, w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych (stan na 10 grudnia 2018)*.	59
Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Fotivda <sup>®</sup> (tiwosanib) [3].	69
Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Sutent <sup>®</sup> (sunitynib) [16].	71
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Nexavar <sup>®</sup> (sorafenib) [19].	74
Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Votrient <sup>®</sup> (pazopanib) [20].	76
Tabela 24. Charakterystyka skal wykorzystanych w ramach niniejszego opracowania.	80

Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD)



## 9. ANEKS

### 9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): Fotivda® (tivozanib) [3], Sutent® (sunitynib) [16], Nexavar® (sorafenib) [19], Votrient® ( pazopanib) [20].

Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Fotivda® (tivozanib) [3].

Substancja czynna - interwencja wnioskowana	
tivozanib	
<b>Cecha</b>	
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE34.
<b>Mechanizm działania</b>	Tivozanib silnie i selektywnie blokuje wszystkie 3 receptory naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR), a w badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że blokuje indukowane przez VEGF reakcje biochemiczne i biologiczne, w tym wywołaną przez ligand VEGF fosforylację wszystkich trzech VEGFR 1, 2 i 3, a także proliferację ludzkich komórek śródbłonka. Następną najbardziej silnie hamowaną kinazę stanowi c-kit, jest ona jednak 8-krotnie mniej podatna na inhibicję przez tivozanib, niż VEGFR 1, 2 i 3. VEGF stanowi silny czynnik aktywacji mitogenezy, odgrywający kluczową rolę w angiogenezie oraz przepuszczalności naczyń i tkanki nowotworowych. Poprzez zablokowanie aktywacji VEGFR wywołanej przez VEGF, tivozanib hamuje angiogenezę i przepuszczalność naczyń i tkanki nowotworowych, co w badaniach <i>in vivo</i> prowadziło do hamowania wzrostu guza.
<b>Wskazania do stosowania</b>	<b>Jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz u pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny.</b>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Leczenie produktem Fotivda® powinno odbywać się pod nadzorem lekarza wyspecjalizowanego w zakresie stosowania leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka tivozanibu wynosi 1340 mikrogramów raz na dobę przez 21 dni, po czym należy zrobić przerwę wynoszącą 7 dni, aby zakończyć jeden pełny cykl leczenia trwający 4 tygodnie. Ten schemat leczenia należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Nie należy stosować więcej niż jednej dawki produktu Fotivda® na dobę.</p> <p><u>Modyfikacja dawki</u></p> <p>Wystąpienie działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania leczenia tivozanibem i (lub) zmniejszenia dawki tivozanibu. W badaniu głównym, dawka została zmniejszona w przypadku zdarzeń stopnia 3 i leczenie zostało przerwane w przypadku zdarzeń stopnia 4. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę tivozanibu można zmniejszyć do 890 mikrogramów raz na dobę w ramach normalnego schematu leczenia przez 21 dni, po którym następuje 7-dniowa przerwa.</p> <p><i>Pominięcie dawki</i></p>

Cecha	Substancja czynna - interwencja wnioskowana tiwozanib
	<p>W razie pominięcia dawki, nie należy przyjmować nowej dawki przed kolejną zaplanowaną dawką. Następną dawkę należy przyjąć w następnym zaplanowanym terminie. W razie wystąpienia wymiotów nie należy przyjmować nowej dawki przed kolejną zaplanowaną dawką. Następną dawkę należy przyjąć w następnym zaplanowanym terminie.</p> <p>Szczególne populacje <i>Dzieci i młodzieży</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tiwozanibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Stosowanie tiwozanibu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazanym zaawansowaniu rak nerkowokomórkowy.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z powodu ograniczonego doświadczenia oraz u pacjentów dializowanych, ponieważ nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania tiwozanibu w tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>U wszystkich pacjentów należy wykonać badania czynności wątroby, w tym oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej (AP), aby określić czynność wątroby przed rozpoczęciem i podczas leczenia tiwozanibem. Stosowanie tiwozanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy podawać tylko jedną kapsułkę tiwozanibu 1340 mikrogramów raz na dwa dni, ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka działań niepożądanych spowodowanego narażeniem na działanie dawki 1340 mikrogramów codziennie. Nie jest konieczna modyfikacja dawki w przypadku podawania tiwozanibu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Tiwozanib należy stosować ostrożnie ze ścisłym monitorowaniem tolerancji u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Produkt Fotivda® można przyjmować z posiłkami lub bez posiłków. Należy połknąć kapsułkę w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać kapsulek.</p>
<p><b>Postać farmaceutyczna/skład jakościowy i ilościowy</b></p>	<p>Kapsułki twarde.</p> <p><i>Fotivda® 890 mikrogramów, kapsułki twarde</i></p> <p>Kapsułki twarde z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnożółtym nieprzezroczystym korpusem, z żółtym nadrukiem „TIVZ” na wieczku i ciemnoniebieskim nadrukiem „LD” na korpusie.</p> <p>Każda kapsułka zawiera tiwozanibu chlorowodork jednowodny w ilości odpowiadającej 890 mikrogramom tiwozanibu.</p> <p>Każda kapsułka twarda zawiera ilości słodowe tartrazyny (E102) (8-12% zawartości żółtego atramentu).</p> <p><i>Fotivda® 1340 mikrogramów, kapsułki twarde</i></p> <p>Kapsułki twarde z jasnożółtym, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnożółtym nieprzezroczystym korpusem, z ciemnoniebieskim nadrukiem „TIVZ” na wieczku i ciemnoniebieskim nadrukiem „SD” na korpusie.</p> <p>Każda kapsułka zawiera tiwozanibu chlorowodork jednowodny w ilości odpowiadającej 1340 mikrogramom tiwozanibu.</p>
<p><b>Rodzaj i zawartość opakowania</b></p>	<p>Biała butelka HDPE z zakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 21 kapsulek. Każde opakowanie zawiera 1 butelkę.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Stosowanie jednoczesne z preparatami ziołowymi zawierającymi wiele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>).</p>

Substancja czynna - interwencja wnioskowana tiwozanib	
<b>Cecha</b>	
<b>Działania niepożądane</b>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Dane zbiorcze dotyczące 674 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy kontynuowali przyjmowanie tiwozanibu jako leczenia początkowego w terapii badanej w ramach pięciu kluczowych badań dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, zostały przeanalizowane w celu opracowania ogólnej oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji tiwozanibu. Najważniejszym, ciężkim działaniem niepożądanym jest nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane każdego stopnia obejmują nadciśnienie tętnicze (47,6%), dysfonię (26,9%), zmęczenie (25,8%) i biegunkę (25,5%). W pięciu kluczowych badaniach dotyczących monoterapii raka nerkowokomórkowego, leczenie tiwozanibem zostało przerwane u 20 pacjentów (3%) ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego (0,4%), trwałego, ciężkiego nadciśnienia (0,3%) lub ostrego zawału mięśnia sercowego (0,3%). Najczęściej występujące działania niepożądane, które były przyczyną zmniejszenia dawki tiwozanibu lub przerwania leczenia, to nadciśnienie tętnicze (4,7%), biegunka (3,1%) i zmęczenie (1,8%). U pacjentów przyjmujących tiwozanib jako terapię początkową, wystąpiły trzy działania niepożądane ze skutkiem śmiertelnym. Jednym z nich było niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w przypadku podejrzenia przedawkowania, natomiast dwa pozostałe zostały zgłoszone jedynie jako zgon.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead, HP2 4TZ Wielka Brytania
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Fotivda® 890 mikrogramów, kapsułki twarde EU/1/17/1215/001 Fotivda® 1340 mikrogramów, kapsułki twarde EU/1/17/1215/002
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia</b>	24/08/2017
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>	-

Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Sutent® (sunitynib) [16].

Substancja czynna - komparator sunitynib	
<b>Cecha</b>	
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE04.

Substancja czynna - komparator sunitynib	
<b>Cecha</b>	
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. RTK, receptor tyrosine kinase), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozszewieniu choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR<math>\alpha</math> i PDGFR<math>\beta</math>), receptorów czynników wzrostu śródbłonka 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 glikoproteinowego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sutent<sup>®</sup> jest wskazywany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego – GIST (ang. <i>Gastrointestinal stromal tumour</i>) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.</li> <li><b>Sutent<sup>®</sup> jest wskazywany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma; MRCC</i>) u dorosłych.</b></li> <li>Sutent<sup>®</sup> jest wskazywany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki – pNET (ang. <i>Pancreatic neuroendocrine tumours</i>) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.</li> </ul>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Leczenie produktem Sutent<sup>®</sup> powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu Sutent<sup>®</sup> 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.</p> <p>W przypadku pNET zalecana dawka produktu Sutent<sup>®</sup> wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.</p> <p><i>Dostosowanie dawki</i></p> <p><i>Bezpieczeństwo i tolerancja</i></p> <p>W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg. W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę. W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.</p> <p><i>Inhibitory i (lub) induktory CYP3A4</i></p> <p>Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna. Jeżeli nie jest to możliwe, może być konieczne zwiększenie dawki sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) z równoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji. Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawek sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, z równoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji. Należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Sutent<sup>®</sup> u pacjentów poniżej 18 lat.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Okolo jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u której zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib, nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	



Substancja czynna - komparator sunitynib	
<b>Cecha</b>	<p>zaburzeniami czynności wątroby stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekki do ciężkich), schyłkową niewydolnością nerek (ang. <i>End-Stage Renal Disease</i>; ESRD), czy pacjentom poddawany hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Sutent® jest podawany doustnie i może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.</p>
<b>Postać farmaceutyczna /skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Kapsułka twarda.</p> <p>Sutent® 12,5 mg kapsułki twarde</p> <p>Kapsułki żelatynowe z pomarańczowym wieczkiem i pomarańczowym korpusem, z wykonanymi białym atramentem napisami „Pfizer” na wieczku i „STN 12.5 mg” na korpusie, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.</p> <p>Sutent® 25 mg kapsułki twarde</p> <p>Kapsułki żelatynowe z karmelowym wieczkiem i pomarańczowym korpusem, z wykonanymi białym atramentem napisami „Pfizer” na wieczku i „STN 25 mg” na korpusie, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.</p> <p>Sutent® 37,5 mg kapsułki twarde</p> <p>Kapsułki żelatynowe z żółtym wieczkiem i żółtym korpusem, z wykonanymi czarnym atramentem napisami „Pfizer” na wieczku i „STN 37.5 mg” na korpusie, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.</p> <p>Sutent® 50 mg kapsułki twarde</p> <p>Kapsułki żelatynowe z karmelowym wieczkiem i karmelowym korpusem, z wykonanymi białym atramentem napisami „Pfizer” na wieczku i „STN 50 mg” na korpusie, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.</p> <p>Każda kapsułka zawiera jabłczan sunitynibu w ilości odpowiadającej 12,5 mg sunitynibu.</p> <p>Każda kapsułka zawiera jabłczan sunitynibu w ilości odpowiadającej 25 mg sunitynibu.</p> <p>Każda kapsułka zawiera jabłczan sunitynibu w ilości odpowiadającej 37,5 mg sunitynibu.</p> <p>Każda kapsułka zawiera jabłczan sunitynibu w ilości odpowiadającej 50 mg sunitynibu.</p>
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	<p>Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką zawierająca 30 kapsulek twardych. Przechowywany, perforowany blister z polichlorotrójfluoroetyleny/PVC powlekany folią aluminiową pokrytą lakierem termozgrzewalnym, zawierający 28 x 1 kapsulek twardych.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadzą do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dloniowo-podeszwową. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się</p>

Cecha	Substancja czynna - komparator sunitynib
	niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Prowadzące do zgonu inne zdarzenia niepożądane, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, niewydolność nadnerczy, odmę opluczną, wstrząs lub nagły zgon.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Sutent® 12,5 mg kapsułki twarde: EU/1/06/347/001; EU/1/06/347/004 Sutent® 25 mg kapsułki twarde: EU/1/06/347/002; EU/1/06/347/005 Sutent® 37,5 mg kapsułki twarde: EU/1/06/347/007; EU/1/06/347/008 Sutent® 50 mg kapsułki twarde: EU/1/06/347/003; EU/1/06/347/006
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	19 lipca 2006 r/ 9 listopada 2016 r
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego	-

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Nexavar® (sorafenib) [19].

Cecha	Substancja czynna - komparator sorafenib
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE05
Mechanizm działania	Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza <i>in vitro</i> . Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nexavar® jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.</li> </ul>

Substancja czynna - komparator sorafenib	
<b>Cecha</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nexavar® jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nexavar® jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, różnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</li> </ul> </li> </ul> <p>Leczenie produktem Nexavar® powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka Nexavar® u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Postępowanie w przypadku podejrzewania wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Nexavar® należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia różnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar® należy zmniejszyć do 600 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg i jedna tabletką 200 mg w odstępie dwunastu godzin). Jeśli niezbędna jest dodatkowa redukcja, dawkę można zmniejszyć do 400 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg w odstępie dwunastu godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki 200 mg raz na dobę. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar®.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar® u dzieci i młodzieży w wieku &lt; 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p> <p style="text-align: center;"><u>Niewydolność nerek</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania. Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><u>Niewydolność wątroby</u></p> <p>Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne</p> <p>Zaleca się, aby tabletki Nexavar® przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar® należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar® u dzieci i młodzieży w wieku &lt; 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p> <p style="text-align: center;"><u>Niewydolność nerek</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania. Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><u>Niewydolność wątroby</u></p> <p>Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne</p> <p>Zaleca się, aby tabletki Nexavar® przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar® należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.</p>
<b>Postać farmaceutyczna /skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Tabletka powlekana (tabletki).</p> <p>Czerwone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone logo firmy Bayer po jednej stronie i „200” po drugiej. Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu).</p>
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	<p>112 tabletek powlekanych (4 x 28) w przezroczystych blisterach (PP/aluminium).</p>

Substancja czynna - komparator soraftenib	
<b>Cecha</b>	
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Działania niepożądane</b>	Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezi dłoniowo-podszewkowej w MedDRA) i wysypka.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Bayer Pharma AG 13342 Berlin Niemcy
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/06/342/001
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia</b>	19 lipca 2006/ 21 lipca 2011
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>	-

Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Votrient® (pazopanib) [20].

Substancja czynna - komparator pazopanib	
<b>Cecha</b>	
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11.
<b>Mechanizm działania</b>	Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- $\alpha$ i - $\beta$ oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- $\beta$ w komórkach. W warunkach <i>in vivo</i> pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Substancja czynna - komparator pazopanib	
<b>Cecha</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Produkt Votrient® jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjenta, u którego wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).</b></li> <li>• Produkt Votrient® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanki miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozlanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS.</li> </ul>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Leczenie produktem Votrient® może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u> <i>Dorośli</i></p> <p>Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.</p> <p style="text-align: center;"><i>Modyfikacja dawki</i></p> <p>W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać (zmniejszyć lub zwiększyć), zmniejszając lub zwiększając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na bezpieczeństwo związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu. Dlatego u pacjentów z kliresem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z kliresem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia. Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (&gt; 35%) do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AIAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny &gt; 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AIAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę. Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej &gt; 3 x GGN, niezależnie od aktywności AIAT).</p> <p style="text-align: right;"><i>Sposób podawania</i></p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p style="text-align: right;"><i>Sposób podawania</i></p>

Substancja czynna - komparator pazopanib	
<b>Cecha</b>	Pazopanib przeznaczony jest do stosowania doustnego. Należy go przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć.
<b>Postać farmaceutyczna /skład jakościowy i ilościowy</b>	Tabletka powlekana. Votrient® 200 mg tabletki powlekane Różowa tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym na jednej stronie napisem GS JT. Votrient® 400 mg tabletki powlekane Biała tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym na jednej stronie napisem GS UHL. Votrient® 200 mg tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodoru). Votrient® 400 mg tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodoru).
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	Votrient® 200 mg tabletki powlekane Butelki z HDPE z polipropylenowymi zakrętkami z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierające 30 lub 90 tabletek. Votrient® 400 mg tabletki powlekane Butelki z HDPE z polipropylenowymi zakrętkami z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierające 30 lub 60 tabletek.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.  Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najważniejsze ciężkie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawal serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały złyne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmę oplucnową. Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwioplucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno mózgu. Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i włośów, hipopigmentacja skóry, złuszczenia wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Votrient® 200 mg tabletki powlekane: EU/1/10/628/001; EU/1/10/628/002 Votrient® 400 mg tabletki powlekane: EU/1/10/628/003; EU/1/10/628/004
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia</b>	14 czerwca 2010/ 8 stycznia 2018

Fotivda® (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów dorosłych. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD)



<b>Cecha</b>	<b>Substancja czynna - komparator pazopanib</b>
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>	-

## 10. OPIS SKAL WYKORZYSTANYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

Tabela 24. Charakterystyka skal wykorzystanych w ramach niniejszego opracowania.

Nazwa skali	Krótka charakterystyka skali																											
<b>RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)</b>	<p>Kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych opracowane w wersji 1.0 i zmodyfikowanej wersji 1.1 [135]. Oceniając odpowiedź na podstawie każdego wykonanego badania obrazowego, analizuje się dwa rodzaje zmian: zmiany mierzalne (tzw. zmiany docelowe — <i>target lesions</i>) oraz zmiany niemierzalne (tzw. zmiany niedocelowe — <i>non-target lesions</i>).</p>																											
	<p><b>Zmiany mierzalne</b> są definiowane jako zmiany, których najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania komputerową tomografią (KT) musi przekraczać 10 mm, a przypadku węzłów chłonnych 15 mm. Do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narządzie). Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów zmian mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako: całkowitą odpowiedź (CR — <i>complete response</i>), częściową odpowiedź (PR — <i>partial response</i>), stabilizację choroby (SD — <i>stable disease</i>) lub progresję choroby (PD — <i>progressive disease</i>).</p>																											
	<p><b>Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych.</b></p>																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="456 689 651 741">Kategoria odpowiedzi</th> <th data-bbox="651 689 1375 741">Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="456 741 651 792">CR</td> <td data-bbox="651 741 1375 792">Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych &lt; 10 mm.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 792 651 853">PR</td> <td data-bbox="651 792 1375 853">Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 853 651 882">SD</td> <td data-bbox="651 853 1375 882">Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 882 651 943">PD</td> <td data-bbox="651 882 1375 943">Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych	CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm.	PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.	SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.	PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany																	
	Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych																										
	CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm.																										
	PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.																										
	SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD.																										
	PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany																										
	<p><b>Zmiany niemierzalne</b> są definiowane jako ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzące w osi krótkiej między 10 a 15 mm. Ponadto do zmian niedocelowych zalicza się między innymi: przerzuty kostne niebędące zmianami mierzalnymi (np. przerzuty osteoblastyczne), wysięki nowotworowe w jamach ciała, nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, powiększone narządy mięsiste jamy brzusznej, oceniane w badaniu przedmiotowym, oraz zmiany o charakterze nowotworowego zapalenia naczyń limfatycznych (<i>lymphangitis carcinomatosa</i>). Status zmian niemierzalnych określa się w kolejnych badaniach jako zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji”. W trakcie obserwacji odpowiedź zmian niemierzalnych podaje się jako: całkowitą odpowiedź, progresję choroby lub odpowiedź niekwalifikującą się do wymienionych kategorii, i określaną jako „nie-PD i nie-CR”.</p>																											
<p><b>Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych.</b></p>																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="456 1243 651 1294">Kategoria odpowiedzi</th> <th data-bbox="651 1243 1375 1294">Ocena zmian niemierzalnych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="456 1294 651 1373">CR</td> <td data-bbox="651 1294 1375 1373">Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych &lt; 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 1373 651 1433">niCR i nie-PD</td> <td data-bbox="651 1373 1375 1433">Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 1433 651 1462">PD</td> <td data-bbox="651 1433 1375 1462">Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych	CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*.	niCR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*.	PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.																				
Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych																											
CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*.																											
niCR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*.																											
PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.																											
<p>*gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych.</p>																												
<p><b>Ogólna ocena odpowiedzi</b></p>																												
<p>Na podstawie wykonanych badań w danym momencie prowadzenia leczenia i oceny odpowiedzi przyjętych zmian docelowych i niedocelowych oraz pojawienia się nowych ognisk można określić ogólną odpowiedź (OR — <i>overall response</i>) na leczenie. Podstawową zasadą przyjętą w kryteriach RECIST jest określanie różnicy w sumach wymiarów obserwowanych zmian. W przypadku zmniejszania się zmian sumę porównuje się z badaniem wyjściowym (przed leczeniem), natomiast wzrost wymiarów opisywanych zmian porównuje się z najmniejszą sumą uzyskaną w dotychczas przeprowadzonych badaniach obrazowych. Niezależnie od odpowiedzi w zmianach mierzalnych i niemierzalnych pojawienie się nowego ogniska choroby — bez względu na jego wielkość — jest uznawane za progresję choroby.</p>																												
<p><b>Ogólna odpowiedź na leczenie.</b></p>																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="456 1758 687 1814">Kategoria odpowiedzi</th> <th data-bbox="687 1758 906 1814">Zmiany niemierzalne</th> <th data-bbox="906 1758 1054 1814">Nowa zmiana</th> <th data-bbox="1054 1758 1375 1814">Ogólna odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="456 1814 687 1843">CR</td> <td data-bbox="687 1814 906 1843">CR</td> <td data-bbox="906 1814 1054 1843">nie</td> <td data-bbox="1054 1814 1375 1843">CR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 1843 687 1872">CR lub PR</td> <td data-bbox="687 1843 906 1872">nie-CR i nie-PD</td> <td data-bbox="906 1843 1054 1872">nie</td> <td data-bbox="1054 1843 1375 1872">PR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 1872 687 1901">PR</td> <td data-bbox="687 1872 906 1901">nie-PD</td> <td data-bbox="906 1872 1054 1901">nie</td> <td data-bbox="1054 1872 1375 1901">PR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 1901 687 1930">SD</td> <td data-bbox="687 1901 906 1930">nie-PD</td> <td data-bbox="906 1901 1054 1930">nie</td> <td data-bbox="1054 1901 1375 1930">SD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 1930 687 1960">PD</td> <td data-bbox="687 1930 906 1960">każda odpowiedź</td> <td data-bbox="906 1930 1054 1960">tak lub nie</td> <td data-bbox="1054 1930 1375 1960">PD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="456 1960 687 1989">Każda odpowiedź</td> <td data-bbox="687 1960 906 1989">PD</td> <td data-bbox="906 1960 1054 1989">tak lub nie</td> <td data-bbox="1054 1960 1375 1989">PD</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria odpowiedzi	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź	CR	CR	nie	CR	CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR	PR	nie-PD	nie	PR	SD	nie-PD	nie	SD	PD	każda odpowiedź	tak lub nie	PD	Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Kategoria odpowiedzi	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź																									
CR	CR	nie	CR																									
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR																									
PR	nie-PD	nie	PR																									
SD	nie-PD	nie	SD																									
PD	każda odpowiedź	tak lub nie	PD																									
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD																									



Nazwa skali	Krótka charakterystyka skali			
		Każda odpowiedź	każda odpowiedź	tak

## 11. ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z WYTYCZNYMI AOTMIT

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego:</b>	FOTIVDA® (TIWOZANIB) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM NERKOWOKOMÓRKOWYM
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	18-05-2019

### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 10.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, streszczenie, str. 7
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 11-45.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego), str. 11.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólnej jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4. (opis problemu zdrowotnego), str. 14-23.
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogenezę), str. 12-13.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogenezę), str. 12-13.
<b>2.1.3. Rozpoznanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 17-23.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 17-23.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 17-23.

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (obraz kliniczny), oraz 2.4. (rozpoznanie), str. 14-23.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 17-23.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (czynniki ryzyka), str. 12-13 i rozdz. 2.4. (rokowanie), str. 17-23.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (obciążenie chorobą), str. 30-31.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (sposoby leczenia), str. 32-36.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4.5. (parametry oceny skuteczności terapii onkologicznych), str. 23-24.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 28-35.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 28-35.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 28-35.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 28-35.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 32-36.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 37-45.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 32-36.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1. (metody leczenia), str. 36-37.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego). str. 11-12.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego). str. 11-12.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (klasyfikacja) oraz rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 14-23.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (klasyfikacja) oraz rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 14-23.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, uwzględniono dane dotyczące leczenia pacjentów w ramach programu lekowego
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65.

<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1 (cel i metody APD), str. 10.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3. (interwencja wnioskowana), str. 46-47.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 63-65 i rozdz. 3. (interwencja wnioskowana), str. 46-47.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 37.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 37-45.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 37-45 oraz rozdz. 3. (interwencja wnioskowana), str. 46-47.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3. (interwencja wnioskowana), str. 46-47.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6. (analiza rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji), str. 51-56.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzone wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 48-49.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 48-49.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 48-49.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 48-49.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <i>rejestry?</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 48-49.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Przeprowadzono porównanie z refundowanymi opcjami terapeutycznymi, rozdz. 4. (komparatory), str. 48-49.

<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 48-49.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.4.5. (parametry oceny skuteczności terapii onkologicznych), str. 23-24.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.4.5. (parametry oceny skuteczności terapii onkologicznych), str. 23-24.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.4.5. (parametry oceny skuteczności terapii onkologicznych), str. 23-24.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.4.5. (parametry oceny skuteczności terapii onkologicznych), str. 23-24.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.4.5. (parametry oceny skuteczności terapii onkologicznych), str. 23-24.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Nie dotyczy.