

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W TRZECIEJ LINII LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 października 2021 roku

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Nazwa firmy

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	4
1. WSTĘP	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
1.2. Uzasadnienie celu analizy	6
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja.....	8
2.2. Epidemiologia.....	9
2.3. Etiologia i patogenezę	12
2.4. Przebieg choroby.....	16
2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania choroby	16
2.6. Czynniki prognostyczne oraz rokowanie pacjentów z RCC.....	19
2.7. Metody leczenia.....	23
2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	25
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	28
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	31
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	31
4.2. Rekomendacje HTA	32
4.3. Zapisy proponowanego programu lekowego.....	33
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	35
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	36
6.1. Populacja docelowa.....	36
6.2. Interwencja	36
6.3. Komparatory	36
6.4. Punkty końcowe	37
6.5. Metodyka badań	37
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	38
7.1. Niwolumab (Opdivo®)	38
7.2. BSC	40
8. BIBLIOGRAFIA	41
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	44

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ccRCC	Jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (<i>Clear cell renal cell carcinoma</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTCAE	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLA-4	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (<i>Cytotoxic T cell antigen 4</i>)
EAU	Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne (<i>European Association of Urology</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFNα	Interferon alfa
IMDC	Klasyfikacja rokowania wg IMDC (<i>The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Consortium</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MSKCC	Klasyfikacja rokowania wg MSKCC (<i>Memorian Sloan Kattering Cancer Center</i>)
mTOR	Szlak sygnałowy mTOR (<i>Mammalian target of rapamycin kinase</i>)
NCCN	Narodowa sieć ośrodków onkologicznych w USA (<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PDGF	Płytkopochodny czynnik wzrostu (<i>Platelet-derived growth factor</i>)
PD-L1	Ligand dla receptora programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand dla receptora programowanej śmierci 2 (<i>Programmed death ligand 2</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	Rak nerkowokomórkowy (<i>Renal-cell carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych (<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych będących częścią wniosku o finansowanie niwolumabu (Opdivo®, NIV) stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anty-VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) w pierwszej i drugiej linii leczenia.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego niwolumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania niwolumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać niwolumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) stanowi jeden z rzadziej występujących nowotworów u dorosłych pacjentów (około 2–3% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe na świecie). Nowotwór ten, dając nieliczne objawy kliniczne, u ponad połowy pacjentów rozpoznawany jest bardzo późno, zwykle przypadkowo podczas rutynowych lub diagnostycznych badań radiologicznych, w stadium zaawansowanym, w którym doszło już do przerzutów. Odsetek 5-letnich przeżyć na raka nerki w Polsce wynosi około 55%, jednak przeżycie pacjentów uzależnione jest od stadium nowotworu w momencie diagnozy, a najgorsze rokowanie mają chorzy w stadium zaawansowanym [1–3].

Podstawową formą terapii RCC jest leczenie chirurgiczne, obejmujące radykalną lub częściową nefrektomię. U pacjentów z zaawansowanym RCC nefrektomia nie jest jednak wystarczającą formą

terapii, a u chorych konieczne jest rozpoczęcie leczenia systemowego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej pacjenci z zaawansowanym RCC w pierwszej linii leczenia powinni być głównie poddani terapii z użyciem leków celowanych na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (anty-VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), takich jak sunitynib, pazopanib lub kabozantynib albo terapii z użyciem temsyrolimusu. Wybór terapii drugiej linii leczenia uzależniony jest od rodzaju wcześniej stosowanych leków. U pacjentów stosujących terapię anty-VEGF w poprzedniej linii zaleca się zastosowanie kolejnego leku z grupy anty-VEGF (kabozantynibu, aksytynibu) lub zastosowanie niwolumabu. Z kolei w trzeciej linii leczenia wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie niwolumabu (po niepowodzeniu terapii anty-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia), kabozantynibu (po niepowodzeniu niwolumabu we wcześniejszej linii leczenia) lub ewerolimusu (po niepowodzeniu niwolumabu oraz kabozantynibu we wcześniejszych liniach leczenia) [4].

Pomimo istnienia leków możliwych do zastosowania w trzeciej linii leczenia zaawansowanego RCC, pacjenci w Polsce mają ograniczoną dostępność do leczenia systemowego. Obecnie w Polsce w ramach trzeciej linii leczenia nie jest finansowana żadna opcja wskazywana przez wytyczne praktyki klinicznej, a pacjenci mogą być poddani jedynie leczeniu objawowemu w ramach terapii wspomagającej. Istnieje zatem uzasadniona potrzeba poszerzenia dostępu do nowoczesnych skutecznych terapii systemowych wśród pacjentów z niepowodzeniem dwóch wcześniejszych linii leczenia.

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów jest niwolumab (NIV, preparat Opdivo®), który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jest przeznaczony do leczenia zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Jest to lek posiadający skuteczność w terapii zaawansowanego RCC u dorosłych pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii anty-VEGF w pierwszej i drugiej linii leczenia, udowodnioną w ramach randomizowanego badania klinicznego CheckMate 025. W badaniu tym wykazano, że stosowanie niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji choroby, a także istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, która dodatkowo utrzymuje się dłużej w czasie [5].

Finansowanie produktu leczniczego Opdivo® w trzeciej linii leczenia pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów z zaawansowanym RCC, u których zastosowano już dwie linie leczenia systemowego z użyciem anty-VEGF, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*, ICD-10: C64) to nowotwór wywodzący się najczęściej z komórek nabłonkowych wyściełających kanaliki nerkowe bliższe, w mniejszym stopniu z innych struktur nerki. Wyróżnia się 4 stadia zaawansowania RCC: rak pierwotny resekcyjny, granicznie resekcyjny, miejscowo–zaawansowany oraz uogólniony. Stadium uogólnione dotyczy przypadków, kiedy nowotwór szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, tworząc przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe zlokalizowane głównie w płucach, wątrobie, mózgu i kościach [6]. Ze względu na typ histologiczny wyróżnić można kilka wariantów RCC, do których należą: rak jasnokomórkowy (ccRCC, ang. *clear cell renal cell carcinoma*), rak brodawkowy, rak chromofobowy, rak z kanalików zbiorczych, rak sarkomatoidalny oraz inne rzadkie lub niesklasyfikowane postacie RCC (Tabela 1) [7–10].

Tabela 1.
Klasyfikacja RCC ze względu na typ histologiczny [7–10]

Typ histologiczny	Cechy charakterystyczne	Częstość występowania
Rak jasnokomórkowy (ccRCC)	Dobrze odgraniczony guz z obecnymi ogniskami martwicy, zmianami krwotocznymi, zwapnieniami i torbielami w obrazie histologicznym. Cechuje się najwyższym stopniem zaawansowania, w tym obecnością odległych przerzutów oraz najwyższym stopniem złośliwości w momencie wykrycia.	Najczęstszy, około 70–75% przypadków RCC
Rak brodawkowy	Struktury brodawkowe lub brodawkowo-cewkowe z ogniskami wapnienia i martwicy oraz zmianami krwotocznymi w obrazie histologicznym. Cechuje się mniej agresywnym przebiegiem w porównaniu z ccRCC.	10–15% przypadków RCC
Rak chromofobowy	Dobrze odgraniczony guz, z nielicznymi przypadkami występującego ogniska martwicy i wylewów krwawych w obrazie histologicznym. Cechuje się mniej agresywnym przebiegiem od wyżej wymienionych typów RCC, o rzadkich przerzutach.	Około 5% przypadków RCC
Rak z kanalików zbiorczych	Wywodzi się z rdzenia nerki, guz o lito-torbielowatym wyglądzie, ze zmianami często naciekającymi zatokę nerkową i żyłę nerkową, typowo bez zmian krwotocznych i martwicy. Cechuje się agresywnym przebiegiem, najczęściej z odległymi przerzutami w momencie wykrycia.	Około 1–2% przypadków RCC
Rak sarkomatoidalny	Duży, słabo odgraniczony guz zwykle z ogniskami krwotocznymi i martwicy, któremu towarzyszy obecność przerzutów. Cechuje się agresywnym przebiegiem, najczęściej występuje u młodych ludzi (średnia wieku zachorowania wynosi około 22 lata).	Około 1% przypadków RCC
Inne rzadkie lub niesklasyfikowane postacie	Należą do nich m.in.: rak z przewodów Belliniego, torbielowaty wielokomorowy rak nerki, rak rdzeniasty nerki, rak związany z translokacją Xp11, rak śluzotwórczy cewkowy i wrzecionowatokomórkowy, rak towarzyszący nerwiakowi zarodkowemu oraz rak nerki niesklasyfikowany	<1% przypadków RCC

2.2. Epidemiologia

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

DANE ŚWIATOWE

Chorobowość

Nowotwory nerek są trzecim najczęściej występującym nowotworem układu moczowego i stanowią one 2–3% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród osób dorosłych [1]. Najczęściej występującym typem nowotworu nerki jest rak nerkowokomórkowy, diagnozowany u 85–90% pacjentów z mięszzowym guzem nerki [11].

Według światowych danych epidemiologicznych GLOBOCAN z 2020 roku, zebranych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC, *ang. International Agency for Research on Cancer*), w 5-letnim okresie obserwacji, rozpowszechnienie raka nerki (ICD-10: C64–C65) na świecie wynosiło ponad 1,2 mln przypadków, z czego blisko 750 tys. przypadków odnotowano u mężczyzn a ponad 460 tys. u kobiet [12, 13].

Najbardziej aktualne dane pochodzące z amerykańskiej bazy danych SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) wskazują, że w 2018 roku w USA żyło ponad 580 tys. chorych na raka nerki oraz miedniczki nerkowej [14].

Zapadalność

Na raka nerki niemal dwukrotnie częściej zapadają mężczyźni niż kobiety. Najczęściej rozpoznawany jest pomiędzy 6. a 7. dekadą życia [1]. Dane SEER z lat 2014–2018 wskazują, iż w USA raka nerki oraz miedniczki nerkowej najczęściej diagnozowano w grupie wiekowej 65–74 lat (28%) z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 64 lata [14].

Dane GLOBOCAN wskazują, że w 2020 roku odnotowano ponad 430 tys. nowych zachorowań na raka nerki na świecie, z czego ponad 270 tys. u mężczyzn i około 160 tys. u kobiet. Standaryzowany wiekiem światowy współczynnik zapadalności w 2020 roku wynosił 4,6/100 tys. (6,1/100 tys. u mężczyzn i 3,2/100 tys. u kobiet). Zapadalność na raka nerki jest silnie uzależniona od regionu geograficznego. Przyjmuje się, iż kraje bardziej rozwinięte charakteryzują się większymi współczynnikami zapadalności na raka nerki, aniżeli kraje mniej rozwinięte [13].

Zgodnie z danymi SEER dla USA, w 2021 roku spodziewanych jest ponad 76 tys. nowych zachorowań na raka nerki oraz miedniczki nerkowej, stanowiących 4% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. Na przestrzeni ostatnich 40 lat zapadalność na raka nerki w USA

systematycznie wzrastała, a standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na podstawie danych SEER z lat 2014–2018 wynosi 16,4/100 tys./rok. Zgodnie z danymi SEER współczynniki zapadalności w USA dla poszczególnych ras i grup etnicznych są do siebie zbliżone, za wyjątkiem populacji pochodzenia azjatyckiego oraz pacyficznego, dla których współczynniki te są około dwukrotnie niższe, niezależnie od płci. Oszacowywane przez SEER ryzyko rozwoju raka nerki w ciągu całego życia wynosi 1,7% wśród mężczyzn i kobiet [14].

Umieralność

Według danych GLOBOCAN w 2020 roku na świecie z powodu raka nerki zmarło blisko 180 tys. osób, z czego ponad 115 tys. stanowili mężczyźni, a blisko 64 tys. kobiety. Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności z powodu raka nerki w 2020 roku wynosił 1,8/100 tys. w populacji ogólnej (2,5/100 tys. u mężczyzn oraz 1,2/100 tys. u kobiet). Podobnie jak w przypadku współczynników zapadalności, najwyższe współczynniki umieralności z powodu raka nerki odnotowywano w krajach rozwiniętych [13].

Zgodnie z danymi SEER w 2021 roku w USA spodziewanych jest blisko 14 tys. zgonów z powodu raka nerki oraz miedniczki nerkowej, co stanowi 2,3% wszystkich spodziewanych zgonów z powodu nowotworów. Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności na podstawie danych SEER z lat 2015–2019 wynosił 3,6/100 tys. [15].

Tabela 2.
Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13]

Płeć	Zachorowalność	Śmiertelność	5-letnia chorobowość
Kobiety	160 039	63 768	461 000
Mężczyźni	271 249	115 600	746 547
Ogółem	431 288	179 368	1 207 547

DANE POLSKIE

Chorobowość

Według bazy danych GLOBOCAN pięcioletnia chorobowość na raka nerki (ICD-10: C64–65) w Polsce w 2020 roku wyniosła blisko 18 tys. osób (Wykres 1) [13].

Zapadalność

Polskie dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że w 2018 roku zachorowania na raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) stanowiły 4% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn oraz 3% u kobiet. Zgodnie z danymi KRN w 2018 roku w Polsce odnotowano ponad 5 tys. zachorowań na raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64), a wyższą zachorowalność obserwowano u mężczyzn niż u kobiet (Tabela 3).

Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i śmiertelności w Polsce z powodu raka

nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) wg KRN 2018 [17] oraz z powodu raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13]) [16, 17].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN wskaźnik zachorowalności na raka nerki (ICD-10: C64–65) w Polsce w 2020 roku był nieco niższy od średniej europejskiej (Wykres 2) [13].

Umieralność

Zgodnie z danymi KRN w 2018 roku rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) był 9. najczęstszym powodem zgonu z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn oraz 12. u kobiet. W 2018 roku z powodu raka nerkowokomórkowego zmarło ponad 2,5 tys. chorych, a wyższą śmiertelność odnotowano wśród mężczyzn niż kobiet (Tabela 3).

Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i śmiertelności w Polsce z powodu raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) wg KRN 2018 [17] oraz z powodu raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13]) [16, 17].

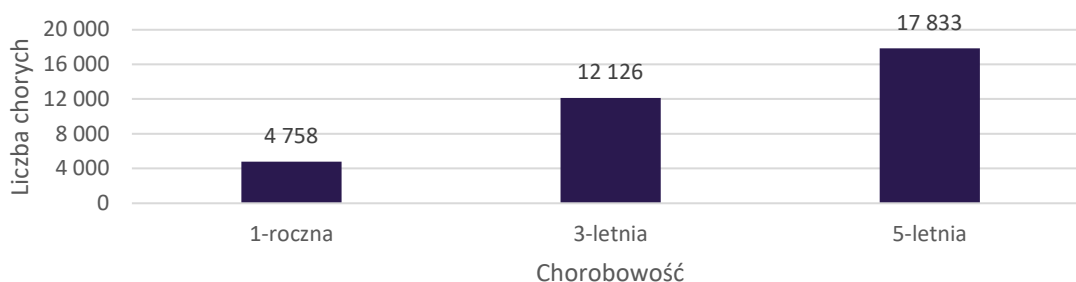
Zgodnie z danymi GLOBOCAN wskaźnik śmiertelności dla raka nerki (ICD-10: C64–65) w Polsce w 2020 roku był wyższy niż średnia europejska (Wykres 2) [13].

Tabela 3.

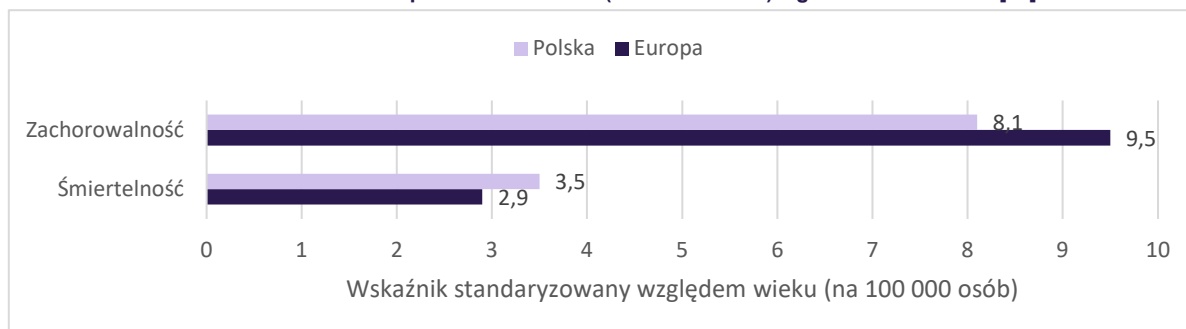
Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i śmiertelności w Polsce z powodu raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) wg KRN 2018 [17] oraz z powodu raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13]

Płeć	2018 rok (KRN)		2020 rok (GLOBOCAN)	
	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja europejska)	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja światowa)
Zachorowalność				
Kobiety	2 072	7,31/100 000	2 373	5,4/100 000
Mężczyźni	3 157	14,12/100 000	3 732	11,4/100 000
Ogółem	5 229	10,32/100 000	6 105	8,1/100 000
Śmiertelność				
Kobiety	977	2,77/100 000	1 136	2,0/100 000
Mężczyźni	1 602	7,00/100 000	1 994	5,5/100 000
Ogółem	2 579	4,55/100 000	3 130	3,5/100 000

Wykres 1.
Chorobowość na raka nerki (ICD-10: C64–65) w Polsce wg GLOBOCAN 2020 [13]



Wykres 2.
Wskaźniki zachorowań i śmiertelności z powodu raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13]



2.3. Etiologia i patogeneza

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

Rysunek 1.
Czynniki etiologiczne RCC [1]

Czynniki demograficzne i fenotypowe

- płeć męska
- starszy wiek
- pochodzenie etniczne (Europa i Ameryka Płn.)

Czynniki środowiskowe i nabyte

- dym tytoniowy
- otyłość
- czynniki chemiczne
- alkohol
- przewlekłe dializowanie lub przyjmowanie diuretyków i preparatów fenacetyny

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

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

Wśród **czynników środowiskowych i nabytych**, mogących przyczynić się do zachorowania wyróżnia się m. in.:

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

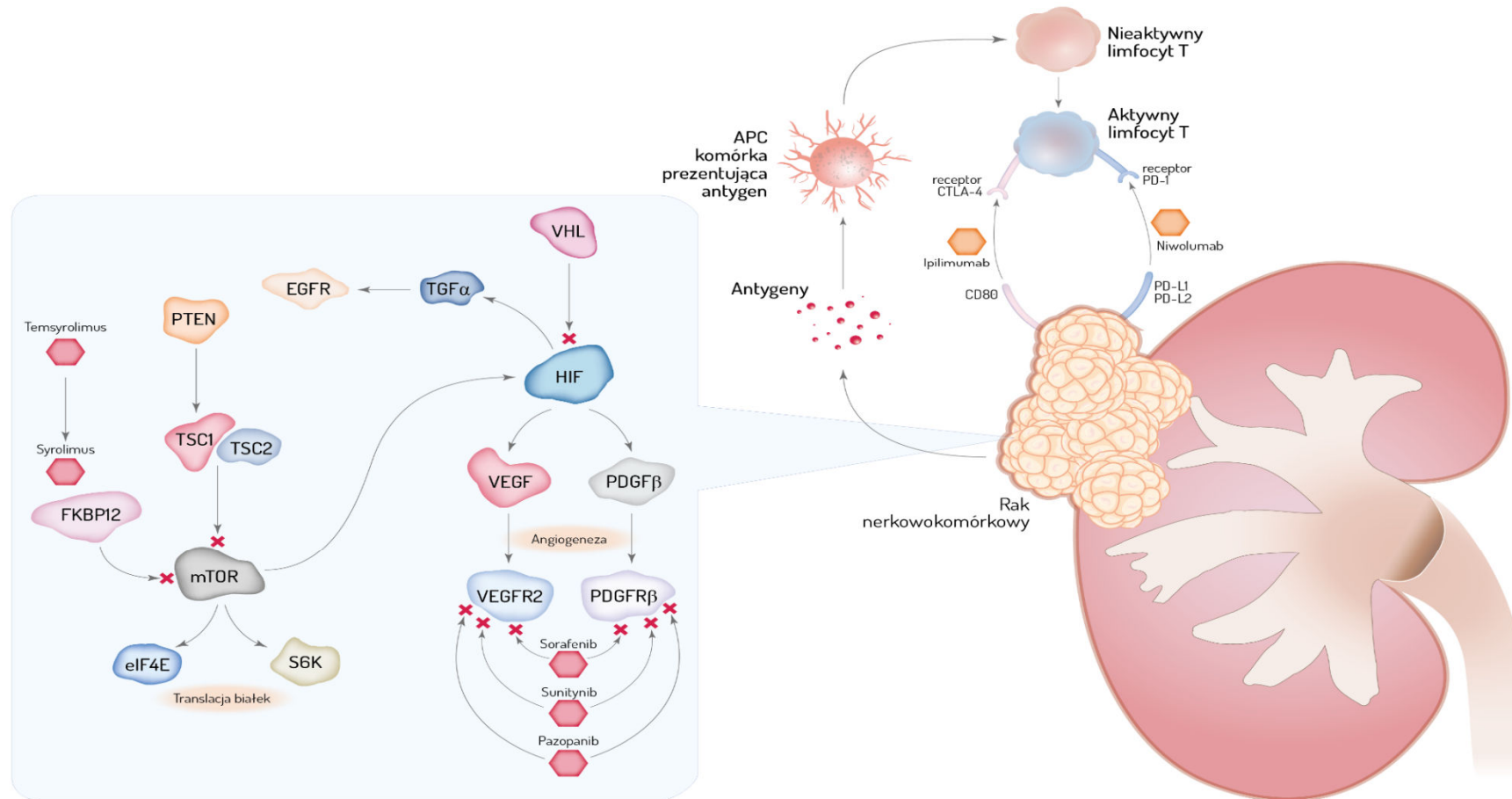
Mimo iż większość przypadków RCC ma charakter spontaniczny, istnieją również doniesienia świadczące, iż pewną rolę w rozwoju RCC odgrywają **czynniki genetyczne bądź epigenetyczne**. Zidentyfikowano dotychczas 18 zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w obrębie których może rozwinąć się RCC,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

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

proliferaacja, apoptoza, czy metabolizm komórkowy. Efektem mutacji w ścieżce mTOR jest zwiększenie proliferacji oraz przeżywania zmienionych nowotworowo komórek (Rysunek 2) [1, 18].

Lepsze zrozumienie patomechanizmów nowotworzenia w RCC pozwoliło na opracowanie terapii celowanych, ukierunkowanych bezpośrednio na uszkodzone szlaki molekularne i których stosowanie hamuje namnażanie się komórek nowotworowych. Przykładowo, cząsteczką hamującą patologiczne działanie szlaku mTOR jest temsyrolimus, natomiast do grona inhibitorów receptorów związanych z angiogenezą należą cząsteczki takie jak sorafenib, sunitynib i pazopanib. Nowością ostatnich lat jest opracowanie cząstek, których działanie nie polega na modyfikacji szlaków sygnałowych w obrębie guza, lecz na mobilizacji układu odpornościowego chorego, a w szczególności na aktywacji limfocytów T, czego efektem jest rozpoznawanie zmienionych nowotworowo komórek, a w dalszej kolejności hamowanie ich namnażania się. Cząsteczkami działającymi w tym mechanizmie są np. niwolumab oraz ipilimumab (Rysunek 2) [1, 18].

Rysunek 2.
Ścieżki sygnałowe zaangażowane w patogenezę raka nerkowokomórkowego wraz z punktami uchwytu dla leków (na podstawie: Bernardi 2011) [18]



2.4. Przebieg choroby

Objawy ogólne

RCC może rozwijać się bezobjawowo przez długi okres czasu. Klasyczna łączna triada objawów Virchowa opisująca: ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz jest obecnie rzadka (6–10%) i koreluje z agresywną histologią i zaawansowaną chorobą [19]. Pojedynczo u pacjentów obserwuje się: krwimocz (u ok. 50–60%), ból brzucha (ok. 40%), namacalny guz (30–40%). Do objawów niespecyficznych należą: gorączka, nocne poty, złe samopoczucie i utrata wagi. U mężczyzn (ok. 2%) występują żylaki powrózka nasiennego po stronie zajętej przez guz nerki [20].

U około 30% chorych występują tzw. objawy paranowotworowe, będące wynikiem wydzielania przez guz substancji biologicznie czynnych, tj. reniny, erytropoetyny, glukagonu, insuliny, parathormonu, gonadotropiny, hormonu ACTH podobnego, aldosteronu lub cytokiny. Mogą one powodować m.in. nadciśnienie krwi, hiperkalcemię, amyloidozę i szereg innych zaburzeń [21].

Postać uogólniona

U około 30% chorych na RCC stwierdza się chorobę rozsianą. Rak jasnokomórkowy szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych lub poprzez bezpośrednie naciekanie na sąsiadujące narządy. Miejscem, w którym najczęściej pojawiają się przerzuty są płuca, gdzie rozpoznaje się 75% przypadków przerzutów RCC. Objawy kliniczne charakterystyczne dla pojawiających się przerzutów zależne są od miejsca ich występowania. Kaszel i duszność towarzyszą przerzutom do płuc, silne dolegliwości bólowe charakterystyczne są dla przerzutów ściany klatki piersiowej, opłucnej lub splotów nerwowych. Przerzuty do wątroby nie dają żadnych objawów, lecz przy naciąganiu lub uciskaniu torebki wątroby może wystąpić rozpierający ból. Rwały ból towarzyszy przerzutom do kości, podobne objawy charakteryzują przerzuty do kręgosłupa czy tkanek okołokręgosłupowych - często pierwszym objawem są patologiczne złamania kości. Uporczywy ból głowy towarzyszy przerzutom do OUN [21].

2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania choroby

Obecnie ponad 50% przypadków RCC wykrywanych jest przypadkowo, podczas wykonywania rutynowych badań lub badań wykonywanych w związku z występowaniem licznych i niespecyficznych objawów [11].

Diagnostyka RCC uwzględnia badania podmiotowe (wywiad lekarski) i przedmiotowe (badania fizykalne). W badaniu fizykalnym objawy wskazujące na RCC to: palpacyjnie wyczuwalny guz w jamie brzusznej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, niezmnijające się żylaki powrózka nasiennego (u mężczyzn) oraz obustronne obrzęki kończyn dolnych, które sugerują zajęcie żył [11, 22]. Podstawą rozpoznania RCC są wyniki badań obrazowych, w tym: ultrasonografii (USG),

tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI), które uzupełnione wynikami badań morfologicznych (np. biopsja z oceną patomorfologiczną pobranego materiału tkankowego) wskazują na podtyp histologiczny nowotworu oraz umożliwiają wybór optymalnej terapii. Ponadto wyniki badań morfologicznych są podstawą do oceny rokowania [11, 22].

Znajomość stopnia zaawansowania RCC ściśle wiąże się z dalszym rokowaniem i stanowi podstawę do podjęcia odpowiednich decyzji terapeutycznych. Stadium choroby określane jest najczęściej w 4 stopniowej skali według klasyfikacji TNM (*Tumour-Nodes-Metastases*) opracowanej i zaimplementowanej przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* w 2018 roku (Tabela 4) [23]. Do ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu wykorzystywane są wyniki badań obrazowych, histopatologicznych oraz laboratoryjnych. [11].

Klasyfikacja TNM uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – wielkość guza; wyrażona w skali 1–4 określającej stopień rozrostu guza nerki i jego stosunek do otaczających tkanek (im wyższy stopień, tym bardziej zaawansowany nowotwór),
- cecha N – zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, wyrażona w skali 0–1 określającej obecność komórek nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych,
- cecha M – przerzuty; wyrażone w skali 0–1 określającej obecność przerzutów do narządów lub odległych węzłów chłonnych (Tabela 4) [23].

W I stopniu zaawansowania guz osiąga wielkość poniżej 7 cm w najdłuższym wymiarze i występuje wyłącznie w obrębie nerki. W przypadku II stopnia – guz występuje również wyłącznie w obrębie nerki, jednak jego wielkość przekracza 7 cm w najdłuższym wymiarze. W III stopniu zaawansowania guz rozrasta się naciekając na żyłę nerkową oraz nadnercze, powięź nerkową oraz co najmniej jeden z okolicznych węzłów chłonnych. W ostatnim IV stopniu zaawansowania guz rozprzestrzenia się poza powięź nerkową, zajmując więcej niż jeden węzeł chłonny i/lub tworząc przerzuty do innych narządów (Rysunek 3) [24].

Wybór właściwego leczenia, a także określenie rokowania ułatwia również ocena stanu ogólnego pacjentów. Służy ona przede wszystkim do oceny sprawności fizycznej, a także jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową. W praktyce najczęściej stosuje się do tego dwie skale – skalę ECOG (skala Zubroda) lub skalę Karnofsky'ego (Tabela 5) [25].

Tabela 4.
Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania RCC [23]

Klasyfikacja TNM raka nerkowokomórkowego	
Guz pierwotny – cecha T	
Tx	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak pierwotnego guza
T1	Guz o największym wymiarze ≤7 cm, w obrębie nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤4 cm, w obrębie nerki

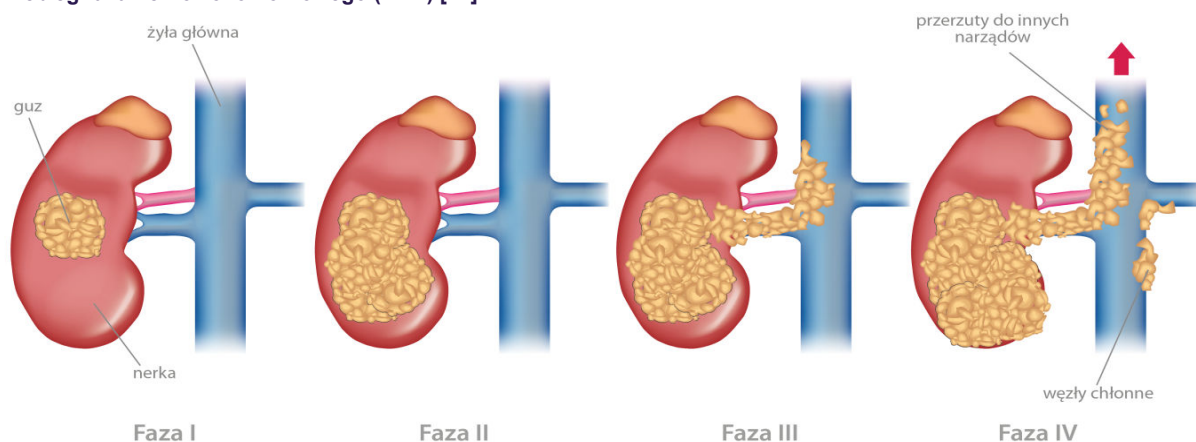
Klasyfikacja TNM raka nerkowokomórkowego			
T1b	Guz o największym wymiarze >4 cm i ≤7 cm, w obrębie nerki		
T2	Guz o największym wymiarze >7cm, w obrębie nerki		
T2a	Guz o największym wymiarze >7 cm i ≤10 cm, w obrębie nerki		
T2b	Guz o największym wymiarze >10 cm, w obrębie nerki		
T3	Guz nacieka na naczynia żyłne lub nadnercze lub tkankę tłuszczową okołonerkową, bez nacieku na nadnercze, nie przekracza powięzi nerkowej Gerota		
T3a	Guz nacieka na żyłę nerkową lub jej duże dopływy segmentalne, tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, nie przekracza powięzi nerkowej Gerota		
T3b	Czop nowotworowy w żyłę głównej dolnej (poniżej przepony)		
T3c	Czop nowotworowy w żyłę głównej dolnej (powyżej przepony) lub naciek na jej ścianę		
T4	Guz nacieka poza powięź nerkową Gerota		
Zajęcie okolicznych węzłów – cecha N			
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych		
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych		
N1	Przerzuty do regionalnego węzła chłonnego (lub ki ku)		
Przerzuty odległe – cecha M			
cM0	Brak obecności odległych przerzutów		
cM1	Obecne odległe przerzuty		
pM1	Obecne odległe przerzuty, potwierdzone m kroskopowo		
Stopień zaawansowania klinicznego			
I	II	III	IV
T1 N0 M0	T2 N0 M0	T1 N1 M0	T4, każde N, M0
		T2 N1 M0	
		T3 NX, N0 M0	każde T, każde N, M1
		T3 N1 M0	

Tabela 5.
Skale oceniające sprawność pacjenta z chorobą nowotworową [25]

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
0	prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń	100	stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
		90	stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy	80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
		70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia	60	stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
		50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
		medycznych	
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia	40	stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby	20	stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
5	zgon	0	zgon

Rysunek 3.
Przebieg raka nerkowokomórkowego (RCC) [24]



2.6. Czynniki prognostyczne oraz rokowanie pacjentów z RCC

Czynniki prognostyczne

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

Na niekorzystne rokowanie u pacjentów z RCC ma również wpływ szereg innych czynników anatomicznych, histologicznych, klinicznych, molekularnych oraz biologicznych (Tabela 6) [26].

Tabela 6.
Negatywne czynniki prognostyczne w rokowaniu RCC [26]

Kategoria	Czynnik prognostyczny
Czynniki anatomiczne	<ol style="list-style-type: none"> 1. stopień zaawansowania - klasyfikacja TNM i klasyfikacja Robsona (choroba uogólniona) 2. wień kość guza 3. zajęcie węzłów chłonnych 4. obecność przerzutów odległych 5. wyciek guza poza torebkę nerki 6. zajęcie żyły nerkowej i/lub żyły dolnej górnej
Czynniki histologiczne	<ol style="list-style-type: none"> 7. stopień złośliwości w skali Fuhrmana 8. rodzaj utkania komórkowego (podtyp) 9. obecność struktur mięsakuwaty 10. nacieki mikronaczyniowe 11. obecność martwicy guza 12. nacieki na układ zbiorczy nerki
Czynniki kliniczne	<ol style="list-style-type: none"> 13. zły stan ogólny chorego (skala ECOG, skala Karnofsky'ego) 14. jakość życia 15. obecność miejscowych objawów klinicznych 16. wyniszczenie 17. niedokrwistość
Czynniki molekularne	<ol style="list-style-type: none"> 18. niski poziom anhidrazy węglanowej IX (CAIX) 19. ekspresja naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) 20. mutacje genu supresorowego VHL 21. wysoki poziom białka Ki-67 22. wysoki poziom metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 2 i 9
Czynniki biologiczne	<ol style="list-style-type: none"> 23. niski poziom hemoglobiny 24. skorygowany poziom wapnia w surowicy 25. podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej 26. podwyższony poziom markerów stanu zapalnego

Ocena rokowania

W ocenie rokowania pacjenta największą czułość ma zastosowanie modelu łączącego kilka różnych czynników prognostycznych. Modelem często używanym do oceny chorych z zaawansowanym RCC jest skala MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) zwana skalą Motzera. Nowszą skalą odzwierciedlającą aktualne możliwości terapeutyczne raka nerki (zwłaszcza w terapii celowanej oraz immunoterapii) jest skala IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*). Podział ten nie jest jednak tożsamy, a różnice w czynnikach ryzyka uwzględnianych w danej kategorii rokowniczej w obu skalach przedstawiono poniżej (Tabela 7) [27].

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

Walidacji i porównania obu modeli dokonano m.in. w pracy Kubackova 2015, w której retrospektywnie analizowano wyniki pacjentów z RCC leczonych sunitynibem w I linii w latach 2006–2013. Uwzględniono wówczas dane wszystkich pacjentów czeskiej bazy danych (RENIS), dla których dostępne były dane dotyczące wszystkich czynników prognostycznych zawartych w obu skalach. Zastosowanie skali IMDC spowodowało przesunięcie pacjentów w ocenie rokowania w porównaniu ze skalą MSKCC (Wykres 3). Około 10% pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC została przydzielona do grupy z rokowaniem pośrednim w skali IMDC, a ok 10% pacjentów z pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC zostało przydzielonych do grupy z rokowaniem korzystnym w skali IMDC [27].

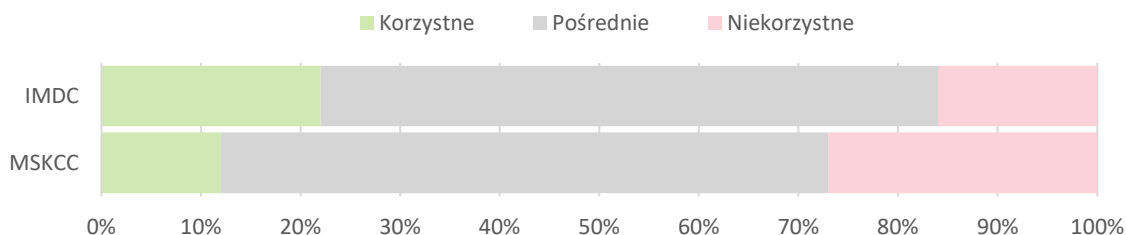
Niezależnie od rodzaju zastosowanej skali, kwalifikacja pacjentów do danej grupy rokowniczej przekłada się na spodziewaną długość przeżycia pacjentów. Przyjmuje się, iż mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów o korzystnym rokowaniu wynosi ok. 43 mies., podczas gdy dla pacjentów z rokowaniem pośrednim wynosi ok. 23 mies. Z kolei pacjenci o niekorzystnym rokowaniu osiągają medianę przeżycia całkowitego wynoszącą zaledwie ok. 8 mies. [28].

Tabela 7.
Porównanie czynników ryzyka w skali MSKCC i skali IMDC dla raka nerki na podstawie: Kubackova 2015 [27]

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

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

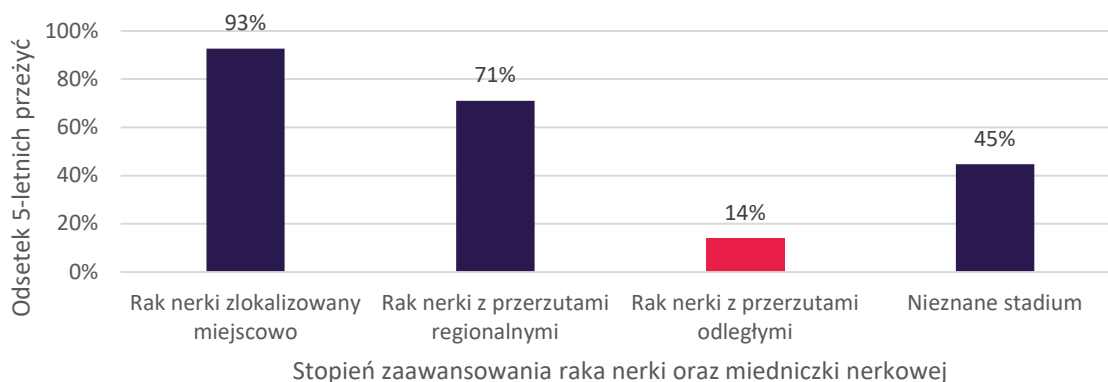
Wykres 3.
Odsetki pacjentów w danej grupie ryzyka w zależności od rodzaju klasyfikacji (MSKCC, IMDC) w pracy Kubackova 2015 [27]



Rokowanie

Przeżycie pacjentów uzależnione jest od stadium nowotworu w momencie diagnozy. Zgodnie z amerykańską bazą danych SEER, która określa rokowanie pacjentów onkologicznych w oparciu o zasięg rozprzestrzeniania się raka i grupuje nowotwory na zlokalizowane miejscowo (ograniczone do ogniska pierwotnego), z przerzutami regionalnymi (do okolicznych węzłów chłonnych) oraz z przerzutami odległymi, 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem nerki oraz miedniczki nerkowej wynosi 76%. Wśród pacjentów, u których występują przerzuty odległe 5 lat przeżywa tylko 14% chorych (Wykres 4) [15].

Wykres 4.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem nerki oraz miedniczki nerkowej w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [15]



Dane w oparciu o statystyki pacjentów zdiagnozowanych w latach 2011–2017.

Z kolei zgodnie z danymi pochodzącymi z badania EURO CARE-5 przeprowadzonego w Europie, którego celem było określenie odsetków 5-letnich przeżyć pacjentów z powodu określonych nowotworów, odsetek 5-letnich przeżyć wśród chorych na raka nerki rozpoznanego w latach 2000–2007 w Polsce wynosił 55% i był niższy od odsetka 5-letnich przeżyć wśród chorych na raka nerki w całej Europie, który wynosił 61% [3].

2.7. Metody leczenia

Sposób leczenia raka nerkowokomórkowego zależy od stopnia zaawansowania choroby, ogólnego stanu sprawności pacjenta oraz obecności innych objawów. W leczeniu raka nerkowokomórkowego wykorzystuje się: leczenie przyczynowe, w tym leczenie chirurgiczne, chemioterapię oraz leczenie objawowe. Poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne dostępne w leczeniu pacjentów z RCC (Tabela 1, Tabela 9) [19, 29, 30].

Tabela 8.
Opcje terapeutyczne w leczeniu raka nerkowokomórkowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby

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

LECZENIE CHIRURGICZNE

Leczenie chirurgiczne jest jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu raka nerki. W ramach leczenia chirurgicznego dostępna jest m.in. nefrektomia radykalna (polegająca na usunięciu całego narządu z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnoymi) oraz nefrektomia częściowa (nerkooszczędzająca). W badaniach naukowych wykazano, iż u pacjentów z zaawansowanym RCC leczonych systemowo nefrektomia znamiennie wydłuża przeżycie całkowite, wobec czego jest ona zalecana u osób kwalifikujących się do operacji jako przygotowanie do leczenia systemowego [29]. Nefrektomia nie jest zalecana pacjentom z brakiem wydolnej drugiej nerki, dużym rozsiewem nowotworu lub w złym stanie ogólnym, a także u chorych z niekorzystnym rokowaniem [31].

CHEMIOTERAPIA

Rak nerkowokomórkowy jest odporny na działanie klasycznej **chemioterapii**, w związku z tym nie jest to standard leczenia RCC. Wyjątkiem jest zaawansowany rak jasnokomórkowy o zróżnicowaniu mięsakovym, wywodzący się z kanalików zbiorczych, w przypadku którego stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z doksorubicyną [29].

IMMUNOTERAPIA

Jedną z opcji terapii systemowej RCC jest **immunoterapia**, polegająca na stymulacji odpowiedzi immunologicznej chorego, który nabiera zdolności do rozpoznawania i niszczenia komórek

nowotworowych. Obejmuje ona 3 grupy leków: cytokiny, inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 oraz inhibitory CTLA-4 [32].

Cytokiny są grupą naturalnych protein biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, jako m.in. inicjatory wzrostu i różnicowania komórek oraz mediatory sygnalizacji międzykomórkowej. W leczeniu RCC stosuje się głównie **interferon α** (IFN α) oraz **interleukiny-2** (IL-2). Ze względu na wysokie ryzyko ciężkich działań niepożądanych stosowane są wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Aktualnie cytokiny nie są praktycznie wcale stosowane w leczeniu RCC, a IFN α został wycofany z obrotu na terenie Polski [4, 32, 33].

Głównym przedstawicielem inhibitorów skierowanych przeciw immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 (*Programmed Death Receptor-1*) na powierzchni limfocytów T jest przeciwciało monoklonalne – **niwolumab**. Niwolumab (Opdivo®) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 oraz PD-L2. Receptor PD-1, będąc ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T, uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Ligandy PD-L1 i PD-L2 obecne na komórkach prezentujących przeciwciała mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza. Po ich przyłączeniu do receptora PD-1 następuje zahamowanie proliferacji limfocytów T i wydzielania cytokin. Niwolumab, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1, nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, tym samym zmniejszając wzrost guza [34–36]. U pacjentów nieleczonych systemowo niwolumab może być podawany w leczeniu skojarzonym z innym przeciwciałem monoklonalnym – **ipilimumabem**. Jest to inhibitor antygenu CTLA-4 na powierzchniach limfocytów T, który poprzez blokowanie receptora zwiększa aktywność limfocytów T i tym samym nasila odpowiedź immunologiczną (Rozdz. 2.3, Rysunek 2) [32].

TERAPIA CELOWANA

Najczęściej stosowanymi lekami w terapii celowanej są inhibitory angiogenezy, w tym: **sorafenib**, **sunitynib**, **pazopanib**, **aksytynib** i **kabozantynib** (Rozdz. 2.3, Rysunek 2). Hamują one liczne kinazy tyrozynowe skierowane przeciw receptorom m.in. dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) i płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*). W wyniku tego, zahamowane zostają różne szlaki metaboliczne, a w konsekwencji proces neowaskularyzacji i wzrostu guza. Innym celem biologicznym w terapii RCC jest kinaza mTOR. Jej inhibitory takie jak **temsyrolimus** czy **ewerolimus** za pośrednictwem kompleksu stworzonego z wewnątrzkomórkowym białkiem FKBP-12 hamują działanie kinazy regulującej m.in. wzrost i podział komórek, w tym komórek nowotworowych. Wśród leków stosowanych w terapii celowanej wyróżnić można jeszcze **bewacyzumab** i **tywozanib**. Są to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko czynnikom wzrostu VEGF, powodujące zahamowanie procesu angiogenezy i wzrostu guza [37].

Tabela 9.
Leczenie systemowe raka nerki

Grupa	Działanie	Preparaty
Immunoterapia		
Cytokiny	Wpływ na wzrost, różnicowanie, pobudzenie komórek układu immunologicznego	Interleukiny-2 Interferon α
Inhibitory PD-1	Blokowanie immunologicznego punktu kontrolnego PD-1, nasilenie aktywności limfocytów T	Niwolumab
Inhibitory CTLA-4	Blokowanie antygeny CTLA-4 na powierzchni limfocytów T, zwiększenie aktywności układu odpornościowego	Ipilimumab
Terapia celowana		
Inhibitory angiogenezy	Blokowanie kinaz tyrozynowych (terapia celowana na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)), hamowanie neowaskularyzacji w obrębie guza	Sorafen b Sunitynib Pazopanib Aksytyn b Kabozantynib
Inhibitory mTOR	Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1, zaburzenie translacji i syntezy białek	Temsyrolimus Ewerolimus
Przeciwciała monoklonalne	Hamowanie angiogenezy i wzrostu guza poprzez wiązanie z VEGF	Bewacyzumab Tywozanib

2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

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

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

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

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

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

Większość badań klinicznych dotyczących terapii nowotworowych do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Ich zastosowanie możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza (Tabela 10) [38]. W głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (CheckMate 025) użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1.

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

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

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), które umożliwiają odpowiednią klasyfikację i ujednoczoną nomenklaturę zdarzeń niepożądanych [39, 40]. W głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (CheckMate 025) użyto kryteriów CTCAE w wersji 4.0.

W celu oceny jakości życia pacjentów z rakiem nerki wykorzystuje się kwestionariusz FKSI-DRS (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms*), składający się z 9 domen odnoszących się do występowania objawów choroby oraz działań niepożądanych. Kwestionariusz umożliwia rozróżnienie objawów typowych dla przebiegu choroby od działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem. Domenami ocenianymi w ramach kwestionariusza FKSI-DRS są: utrata energii, ból, spadek masy ciała, ból kości, zmęczenie, duszność, kaszel, gorączka oraz krwimocz. Skala przyjmuje wartości od 0–36, gdzie 36 oznacza najlepszy możliwy wynik (brak objawów) a 0 najgorszy możliwy wynik. Minimalna istotna zmiana to różnica 2 punktów w skali FKSI-DRS. Progresa choroby związana z pogorszeniem objawów jest definiowana jako spadek o dwa punkty w FKSI-DRS w stosunku do wyjściowego wyniku pod warunkiem, że wartość nie spada poniżej tego wyniku do końca badania [5, 41].

Innymi kwestionariuszami wykorzystywanymi do oceny jakości życia pacjentów są kwestionariusze stosowane u pacjentów onkologicznych, m.in. kwestionariusz EQ-5D oceniający ogólny stan zdrowia w ocenie chorego. Wynik kwestionariusza EQ-5D przedstawia się za pomocą:

- wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) – 100-mm skala, na której 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą jakość życia;
- wskaźnika użyteczności UI (ang. *utility index*) – obejmującego ocenę mobilności, samoopieki, wykonywania codziennych czynności, bólu i dyskomfortu oraz lęku i depresji [41].

Tabela 10.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [38]

Punkt końcowy	RECIST 1.1
Odpowiedź całkowita (CR)	27. zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, 28. redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), 29. wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	30. co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), 31. wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR
Stabilizacja choroby (SD)	32. brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
Progresja choroby (PD)	33. co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, 34. oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, 35. jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, 36. pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu RCC przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 5 opracowań zawierających zalecenia dotyczące leczenia RCC (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RCC	2020	[4]
Wytyczne zagraniczne			
EAU (<i>European Association of Urology</i>)	Wytyczne leczenia RCC	2018	[42]
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	Zalecenia dotyczące leczenia RCC	2021	[43]
NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)	Wytyczne dotyczące leczenia RCC	2021	[44]
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)	Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i kontroli RCC	2019 (2021)	[30, 45, 46]

LECZENIE CHIRURGICZNE

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu RCC jest leczenie chirurgiczne. W miarę możliwości zaleca się przeprowadzenie resekcji nerkooszczędzającej, jednakże w przypadku choroby zaawansowanej, w tym uogólnionej najczęściej wykonywanym zabiegiem jest nefrektomia. Nefrektomia powinna być wykonywana u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do zabiegu [4, 30, 42–44].

U pacjentów w zaawansowanych stadiach nowotworu, nefrektomia może prowadzić do całkowitego wyleczenia wyłącznie w sytuacji, gdy w trakcie zabiegu nastąpi całkowita resekcja guza. Jednakże u większości pacjentów nefrektomia ma charakter paliatywny, a u chorych wymagane jest wdrożenie terapii systemowej. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, jedyną możliwą terapią jest **leczenie systemowe** [4, 30, 42–44].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Leczenie farmakologiczne zaawansowanego raka nerkowokomórkowego polega na zastosowaniu terapii systemowej. Jest zalecane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących [4, 30, 42–44].

Pierwsza linia leczenia RCC

Wybór terapii pierwszej linii zależy od ogólnego stanu pacjenta, klasy histologicznej nowotworu (jasnokomórkowy, niejasnokomórkowy) oraz rokowania (korzystne, pośrednie lub niekorzystne). U pacjentów z zaawansowanym RCC z komponentem jasnokomórkowym w pierwszej linii leczenia zaleca się zastosowanie terapii anty-VEGF (sunitynib, pazopanib lub kabozantynib) lub inhibitora mTOR (temsylolimus; Rysunek 4). Innymi wskazywanymi przez wytyczne praktyki klinicznej lekami zalecanymi w pierwszej linii leczenia RCC, ale nierefundowanymi w Polsce są: niwolumab z ipilimumabem lub kabozantynibem, aksytynib z pembrolizumabem lub awelumabem, lenwatynib z pembrolizumabem, tywozanib [4, 30, 42–46].

Druga linia leczenia RCC

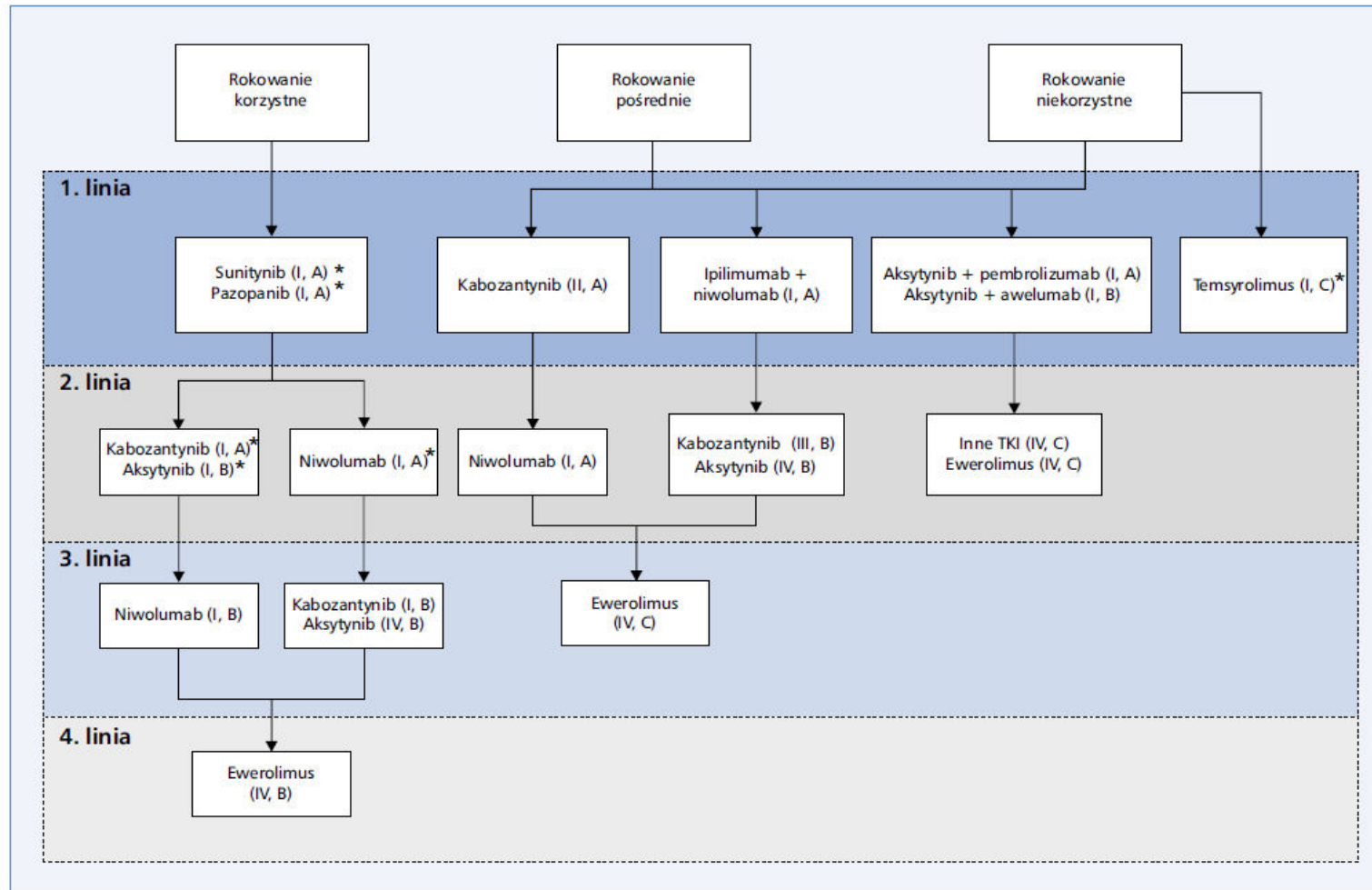
Wybór terapii drugiej linii leczenia uzależniony jest od rodzaju wcześniej stosowanych terapii, które nie przyniosły oczekiwanych efektów. Po zastosowaniu w pierwszej linii leczenia terapii anty-VEGF w drugiej linii leczenia zalecanymi lekami są kabozantynib, aksytynib lub niwolumab. W przypadku stosowania innych terapii we wcześniejszej linii, do zalecanych terapii w kolejnej linii leczenia należą inne TKI lub ewerolimus (Rysunek 4). Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej, prócz wymienionych terapii wskazują także możliwość zastosowania w drugiej linii leczenia terapii nierefundowanych w Polsce, takich jak: lenwatynib z ewerolimusem lub pembrolizumabem, aksytynib z pembrolizumabem lub awelumabem, niwolumab z ipilimumabem lub kabozantynibem [4, 30, 42–46].

Trzecia i kolejne linie leczenia RCC

Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną wydolnością narządową, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia systemowego. **U pacjentów po sekwencyjnym stosowaniu terapii anty-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia zalecaną terapią stosowaną w trzeciej linii leczenia jest niwolumab.** U pacjentów leczonych terapią anty-VEGF w pierwszej linii oraz niwolumabem w drugiej linii leczenia zalecaną opcją terapeutyczną jest kabozantynib. Z kolei u pacjentów leczonych w poprzednich liniach niwolumabem oraz kabozantynibem zaleca się w trzeciej linii zastosowanie ewerolimusu (Rysunek 4). Korzyści z zastosowania czwartej i kolejnych linii leczenia RCC są ograniczone. Takie leczenie systemowe powinno być rozpatrywane jedynie u wybranych chorych, w zależności od stanu klinicznego, a także rodzaju i tolerancji wcześniej stosowanego leczenia [4, 30, 42–46].

Wytyczne praktyki klinicznej nie uwzględniają zaleceń dotyczących stosowania chemioterapii w tym wskazaniu.

Rysunek 4.
Leczenie systemowe zaawansowanego RCC z komponentem jasnokomórkowym [4]



Źródło grafiki: Wysocki 2020 [4]

* Gwiazdką oznaczono opcje terapeutyczne refundowane w Polsce.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Terapia raka nerkowokomórkowego jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” przy użyciu sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu, ewerolimusu, kabozantynibu, niwolumabu oraz temsyrolimusu (Tabela 12).

Żaden spośród wymienionych leków nie jest refundowany w populacji docelowej, tj. w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

Tabela 12.
Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [47]

Lek	Linia leczenia RCC	Szczegóły
Sunitynib	I linia	Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki
Sorafenib	II linia	Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa
Pazopanib	I lub II linia	Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu - α (IFN- α) lub przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN- α)
Aksytynib	II lub III linia (po cytokinie)	Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib - w I linii leczenia) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokiną
Ewerolimus	II lub III linia (po cytokinie)	Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, sorafenib, pazopanib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii
Kabozantynib	II lub III linia (po cytokinie)	Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną
Niwolumab	II lub III linia (po cytokinie)	Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafen b) stosowanego jako jedyne leczenie a bo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną;
Temsyrolimus	I linia	Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki

4.2. Rekomendacje HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG).

Do chwili obecnej zasadność finansowania niwolumabu we wnioskowanej populacji oceniono w czterech agencjach: NICE, SMC, CADTH oraz IQWiG (Tabela 13). Wszystkie wymienione agencje wydały pozytywne rekomendacje dla finansowania niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anty-VEGF [48–52]. Ponadto w 2019 roku AOTMiT wydała dwie pozytywne opinie odnośnie do finansowania niwolumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniach: rak nerki w ramach III linii leczenia oraz rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) [53, 54].

Natomiast w lutym 2021 roku AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją kabozantynibu (Cabometyx) w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w trzeciej linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii anty-VEGF w pierwszej linii oraz niwolumabu w drugiej linii leczenia RCC [55].


Tabela 13.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania niwolumabu stosowanego w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-VEGF w I oraz II linii leczenia

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
AOTMiT (2019)	<p>Pozytywna opinia dla niwolumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak nerki w ramach III linii leczenia (opinia nr 56/2019), • rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii; opinia nr 59/2019) 	[53, 54]
NICE (2016)	Pozytywna rekomendacja dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach terapii anty-VEGF)	[48]
SMC (2017)	Pozytywna rekomendacja dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu u dorosłych (po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach terapii anty-VEGF)	[49]
CADTH (2016)	Pozytywna rekomendacja dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego RCC u pacjentów z dobrym stanem sprawności z progresją choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anty-VEGF	[50]
PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
HAS (x)	Brak rekomendacji	x
IQWiG (2016)	Pozytywna rekomendacja dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego RCC po wcześniejszym leczeniu (co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii anty-VEGF). U pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg MSKCC wykazano znaczną korzyść z zastosowania NIV w porównaniu z EVE, u pacjentów ze złym rokowaniem wg MSKCC wykazano korzyść z zastosowania NIV w porównaniu z EVE.	[51, 52]

MSKCC – klasyfikacja leczenia nowotworów Memorial Sloan-Kettering (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification*)

4.3. Zapisy proponowanego programu lekowego



[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

5. Aktualna praktyka kliniczna

PROGRAM LEKOWY B.10. „LECZENIE RAKA NERKI (ICD-10 C64)”

Program lekowy B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” obejmuje leczenie raka nerkowokomórkowego przy wykorzystaniu 8 substancji czynnych: ewerolimusu, sorafenibu, sunitynibu, pazopanibu, aksytynibu, niwolumabu, temsyrolimusu oraz kabozantynibu [47].

Według danych NFZ najczęściej stosowaną terapią raka nerki w ramach programu lekowego jest sunitynib (w 2020 roku otrzymało go 1180 pacjentów), natomiast najrzadziej stosowany jest sorafenib (w 2020 roku otrzymało go 27 pacjentów; Tabela 14) [56].

Tabela 14.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.10.: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w poszczególnych latach [56]

Substancja czynna	2018	2019	2020	I połowa 2021
Ewerolimus	261	102	57	31
Sorafenib	68	43	27	20
Sunitynib	1105	1191	1180	946
Pazopanib	702	730	717	525
Aksytynib	325	188	118	78
Niwolumab	113	337	446	381
Temsyrolimus	174	210	189	109
Kabozantynib	161	319	356	215

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populację docelową analiz stanowią pacjenci z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu terapii anty-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3). Są to chorzy o złym rokowaniu, dla których w Polsce nie ma obecnie dostępnej żadnej refundowanej opcji terapeutycznej.

6.2. Interwencja

- Niwolumab (Opdivo®) stosowany zgodnie z zapisami ChPL [4].

6.3. Komparatory

- Najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*).

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna, czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej lekami rekomendowanymi w trzeciej linii leczenia RCC są: **niwolumab** (po niepowodzeniu terapii anty-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia), **kabozantynib** (po niepowodzeniu niwolumabu we wcześniejszej linii leczenia) lub **ewerolimus** (po niepowodzeniu niwolumabu oraz kabozantynibu we wcześniejszych liniach leczenia). Jednakże obowiązujący w Polsce program lekowy B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” nie umożliwia stosowania żadnego z wyżej wymienionych leków w trzeciej linii leczenia RCC wśród chorych będących po niepowodzeniu dwóch linii leków anty-VEGF. Zatem pacjenci z populacji docelowej są poddawani w Polsce jedynie leczeniu objawowemu, stąd komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Przeżycie wolne od progresji choroby.
- Odpowiedź na leczenie.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Niwolumab (Opdivo®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC17 [36].

Mechanizm działania: niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1), blokując tym samym oddziaływanie receptora z jego ligandami (PD-L1, PD-L2). Receptor PD-1 uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T i jest ich ujemnym regulatorem aktywności. Przyłączenie się do receptora PD-1 jego ligandów, ulegających ekspresji na powierzchni komórek nowotworów lub występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin, co tym samym hamuje odpowiedź nowotworową. Zastosowanie niwolumabu nasila odpowiedź limfocytów T, w tym ich odpowiedź przeciwnowotworową [36].

Wskazania do stosowania: niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych [36].

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem [36].

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów [36].

Pozostałe wskazania dla stosowania niwolumabu obejmują leczenie czerniaka (w tym leczenie uzupełniające), niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwego międzybłoniaka opłucnej, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka urotelialnego, raka jelita grubego w tym odbytnicy, płaskonabłonkowego raka przełyku (w tym leczenie uzupełniające) oraz gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku (szczegóły dostępne w ChPL) [36].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [36].

Dawkowanie: zalecana dawka niwolumabu w monoterapii we wskazaniu rak nerkowokomórkowy wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut [36].

Jeśli u pacjenta z RCC jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg [36].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (niezależnie od wskazania) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15) [36].

Tabela 15.
Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii [36]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, limfocytopenia, hiperglikemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hypoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, leukopenia, hipomagnezemia, neutropenia, małopłytkowość, hipokaliemia, hipoglucemia, hiperkalcemia
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, odwodnienie, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, częstoskurcz, migotanie przedsionków, nadciśnienie, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek), ból, ból w klatce piersiowej, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia, zmniejszenie masy ciała

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Opdivo® został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG w dniu 19 czerwca 2015 roku [36].

Produkt leczniczy Opdivo® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [47].

Status rejestracyjny: monoterapia niwolumabem jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10 w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po uprzednim niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) jako jedyne leczenie lub jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną. Ponadto produkt leczniczy refundowany jest również w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka (B.59), niedrobnokomórkowego raka płuca (B.6) oraz chłoniaka Hodgkina (B.100). Lek w tych wskazaniach wydawany jest bezpłatnie [47].

7.2. BSC

Terapie wchodzące w skład BSC określono na podstawie opinii ekspertów zebranych w badaniu ankietowym opublikowanym w Analizie Problemu Decyzyjnego dla leku Cabometyx (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki [57].

Z badania ankietowego wynika, że w ramach BSC w trzeciej linii leczenia zaawansowanego RCC podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna,
- hospitalizacje:
 - onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia,
 - ortopedia,
- hospicjum domowe oraz hospicjum stacjonarne,
- radioterapia paliatywna,
- farmakoterapia:
 - antybiotykoterapia,
 - analgetyki,
- przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych (Tabela 16) [57].

Koszty BSC opisano w Analizie Ekonomicznej dla niniejszego wniosku refundacyjnego [58].

Tabela 16.
Opcje terapeutyczne wchodzące w skład BSC

Kategoria	Rodzaj
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Onkolog, kardiolog, diabetolog
Hospitalizacje	Onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia, ortopedia
Hospicjum	Hospicjum stacjonarne, hospicjum domowe
Radioterapia paliatywna	x
Farmakoterapia	Antybiotykoterapia (cyprofloksacyna), analgetyki (morfina, fentanyl)
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	Koncentrat krwinek czerwonych

Wymienione składowe BSC są spójne z wytycznymi praktyki klinicznej NCCN 2021 wskazującymi, że BSC stosowana u pacjentów z RCC może obejmować radioterapię paliatywną, bifosfoniany lub inhibitory ligandu RANK (przy przerzutach do kości) [44]. Opcje terapeutyczne wskazywane przez ekspertów w badaniu ankietowym są także spójne z BSC stosowaną w randomizowanym badaniu klinicznym RECORD-1 porównującym terapię ewerolimusem z BSC u pacjentów z RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego [59].

8. Bibliografia

1. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg O. (2012) Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements* 11(2):52–59.
2. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *British Journal of Cancer* 115(5):505–516.
3. Angelis RD, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, i in. (2014) Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology* 15(1):23–34.
4. Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R, Czech A, Gronostaj K. (2020) Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer. DOI: 10.5603/OCP.2020.0029. *Oncol Clin Pract* 16:407–437.
5. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Plimack ER, Procopio G, McDermott DF, Castellano D, Choueiri TK, Donskov F, Gurney H, Oudard S, i in. (2020) Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 126(18):4156–4167.
6. Książek A, Załuska W. *Nowotwory układu moczowego w: Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2018*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
7. AOTMiT. (2020) Opracowanie analityczne AOTMiT. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego nerki. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RN_BIP_REOPTR.pdf (29.10.2021).
8. Muglia VF, Prando A. (2015) Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras* 48(3):166–174.
9. Cairns P. (2010) Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark* 9(1–6):461–473.
10. Cancer Research UK. (2020) Kidney cancer. Stages, types and grades. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/kidney-cancer/stages-types-grades/types-grades> (29.10.2021).
11. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. (2011) The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 60(4):615–621. *European Urology* 60(4):615–621.
12. IARC. (2020) GLOBOCAN 2020. Kidney fact sheet. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf> (29.10.2021).
13. IARC. GLOBOCAN 2020. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/home> (29.10.2021).
14. National Cancer Institute. (2021) SEER. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html> (29.10.2021).
15. SEER. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer.
16. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2018) Krajowy Rejster Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. KRN Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (29.10.2021).
17. KRN. (2018) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (29.10.2021).
18. Bernardi A, Pittana L. The molecular pathways as a basis for rational therapy of renal tumors. Dostęp: <http://flipper.diff.org/app/items/3351> (28.2.2019).
19. Ljungberg B, Bensalah K, Bex S, Dabestani S, Hofmann F. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Dostęp: http://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_LR.pdf (13.6.2018).
20. Motzer R, Bander N, Nanus D. (1996) Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 335(12):865–875.
21. Szczylik C, Wcisło G. *Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia*. 2010.
22. Kutikov A, Smaildone M, Uzzo R, Haifler M, Bratislavsky G, Leibovich B. (2016) Renal Mass Biopsy: Always, Sometimes, or Never? *European Urology* 70(3):403–406.
23. (2018) AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. AJCC Dostęp: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf> (26.2.2019).
24. Cohen H, McGovern, F. (2005) Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 253:2477–90.

25. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkologii. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (14.6.2018).
26. Volpe A, Patard J. (2010) Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World Journal of Urology* 28:319–327.
27. Kubackova K, Melichar B, Bortlicek Z, Pavlik T, Poprach A. (2015) Comparison of two models in patients with metastatic renal cancer treated with sunitinib: a retrospective, registry-based study. *Targeted Oncology* 10(4):557–563.
28. (2018) Raport EMA do produktów leczniczych Opdivo i Yervoy® 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf (25.1.2019).
29. Stelmach A, Potemski P. Wytyczne PTOK. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-płciowego.pdf (15.6.2018).
30. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A. (2019) Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz056/5345645> (20.10.2021).
31. (2018) Wytyczne European Association of Urology. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7> (15.6.2018).
32. American Cancer Society. (2018) Immunotherapy for kidney cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/treating/immunotherapy.html> (7.12.2018).
33. Roche. (2021) Informacja dotycząca produktu Roferon-A. Dostęp: https://www.roche.pl/pl/media0/biuro-prasowe0/o_wiadczzenia-i-stanowiska/informacja-dotyczca-produktu-roferon-a.html (26.10.2021).
34. opdivo.com. Opdivo and Yervoy - how this treatment works. Dostęp: <https://www.opdivo.com/about-opdivo/how-the-combination-works-combinationtherapy> (20.10.2021).
35. Berman D, Korman A, Peck R, Feltquate D, Lonberg N, Canetta R. (2015) The development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: The Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacology & Therapeutics* 148:132–153.
36. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (25.11.2021).
37. American Cancer Society. (2018) Targeted therapies for kidney cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/treating/targeted-therapy.html> (7.12.2018).
38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
39. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (4.3.2019).
40. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (1.3.2019).
41. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, i in. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 373(19):1803–1813.
42. EAU. (2018) European Association of Urology Guidelines. Dostęp: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7> (20.10.2021).
43. NICE. (2021) Renal cancer overview. Dostęp: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer/renal-cancer-overview.pdf> (20.10.2021).
44. NCCN. (2021) NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Kidney cancer. Version 2.2022 - September 8, 2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (20.10.2021).
45. ESMO Guidelines Committee. (2020) eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-3> (20.10.2021).
46. Powles T, Albiges L, Bex A. (2021) eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4> (20.10.2021).
47. MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/d999c99a-3023-4468-8cd9-2e513f1a6c0e> (20.10.2021).

48. NICE. (2016) Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma [TA417]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/resources/nivolumab-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604608264645> (19.10.2021).
49. SMC. (2017) SMC No. (1188/16) Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2049/nivolumab_opdivo_resubmission_final_may_2017_for_website.pdf (19.10.2021).
50. CADTH. (2016) Nivolumab (Opdivo) for the treatment of patients with advanced or metastatic renal cell cancer who have received prior systemic therapy. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_mrcc_fn_rec.pdf (20.10.2021).
51. IQWiG. (2016) [A16-24] Nivolumab (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-24.html> (20.10.2021).
52. IQWiG. (2016) [A16-56] Nivolumab (renal cell carcinoma) - Addendum to Commission A16-24. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-56.html> (20.10.2021).
53. AOTMiT. (2019) Opinia nr 56/2019 z dnia 18 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/135/REK/Rdtl_56_2019_Opdivo.pdf (20.10.2021).
54. AOTMiT. (2019) Opinia nr 59/2019 z dnia 31 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/142/REK/Rdtl_59_2019_Opdivo_czarna.pdf (20.10.2021).
55. AOTMiT. (2021) Rekomendacja nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Cabometyx (cabozantinib) w ramach programu lekowego, w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” - III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/299/REK/13_2021%20Cabometyx%20BIP.pdf (20.10.2021).
56. HTA Consulting. IKAR pro. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (2.11.2021).
57. HealthQuest. (2020) Cabometyx (kabozantinib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7143-299-2020-zlc> (16.11.2021).
- [REDACTED]
59. EMA. (2009) Afinitor (everolimus) assessment report. EMEA/H/C/001038. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/afinitor-epar-public-assessment-report_en.pdf (2.11.2021).

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Klasyfikacja RCC ze względu na typ histologiczny [7–10].....	8
Tabela 2.	Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13].....	10
Tabela 3.	Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i śmiertelności w Polsce z powodu raka nerkowokomórkowego (ICD-10: C64) wg KRN 2018 [17] oraz z powodu raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13].....	11
Tabela 4.	Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania RCC [23].....	17
Tabela 5.	Skale oceniające sprawność pacjenta z chorobą nowotworową [25].....	18
Tabela 6.	Negatywne czynniki prognostyczne w rokowaniu RCC [26].....	20
Tabela 7.	Porównanie czynników ryzyka w skali MSKCC i skali IMDC dla raka nerki na podstawie: Kubackova 2015 [27].....	21
Tabela 8.	Opcje terapeutyczne w leczeniu raka nerkowokomórkowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	23
Tabela 9.	Leczenie systemowe raka nerki.....	25
Tabela 10.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [38].....	27
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej.....	28
Tabela 12.	Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [47].....	31
Tabela 13.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania niwolumabu stosowanego w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-VEGF w I oraz II linii leczenia.....	32
Tabela 14.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.10.: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w poszczególnych latach [56].....	35
Tabela 15.	Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii [36].....	39
Tabela 16.	Opcje terapeutyczne wchodzące w skład BSC.....	40

Rysunki

Rysunek 1.	Czynniki etiologiczne RCC [1].....	12
Rysunek 2.	Ścieżki sygnałowe zaangażowane w patogenezę raka nerkowokomórkowego wraz z punktami uchwytu dla leków (na podstawie: Bernardi 2011) [18].....	15
Rysunek 3.	Przebieg raka nerkowokomórkowego (RCC) [24].....	19
Rysunek 4.	Leczenie systemowe zaawansowanego RCC z komponentem jasnokomórkowym [4].....	30

Wykresy

Wykres 1.	Chorobowość na raka nerki (ICD-10: C64–65) w Polsce wg GLOBOCAN 2020 [13].....	12
Wykres 2.	Wskaźniki zachorowań i śmiertelności z powodu raka nerki (ICD-10: C64–65) wg GLOBOCAN 2020 [13].....	12
Wykres 3.	Odsetki pacjentów w danej grupie ryzyka w zależności od rodzaju klasyfikacji (MSKCC, IMDC) w pracy Kubackova 2015 [27].....	22
Wykres 4.	Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem nerki oraz miedniczki nerkowej w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [15].....	22